Compendiu de pediatrie
Adrian Georgescu (coordonator)
Copyright © 2001, 2005 – Editura **BIC ALL**

Toate drepturile asupra prezentei ediții aparțin **BIC ALL.**
Nici o parte din acest volum nu poate fi copiată fără permisiunea scrisă a Editurii. Drepturile de distribuție în străinătate aparțin în exclusivitate editurii.

Copyright © 2001, 2005 by **BIC ALL**
All rights reserved.
The distribution of this book outside Romania, without the written permision of **BIC ALL**, is strictly prohibited.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
GEORGESCU, ADRIAN
Compendiu de pediatrie / Prof. univ. dr. Adrian Georgescu, – Bucureşti: **BIC ALL**, 2005
Bibliogr.
ISBN 973-571-588-0

616-053.2

Editura **BIC ALL**: Bd. Timişoara nr. 58,
sector 6, cod 061317 – Bucureşti
Tel.: 402 26 00
Fax: 402 26 10
Departamentul distribuție: Tel.: 402 26 30, 402 26 34

Comenzi la: comenzi@all.ro
URL: http://www.all.ro

Redactor: Dr. Bianca Vasilescu
Copertă: Alexandru Novac

Prof. univ. dr. Adrian Georgescu
(coordonator)

Compendiu de pediatrie

Ediția a II-a
adăugită și revizuită



AUTORI

IOANA-ALINA ANCA – conferențiar clinica I pediatrie IOMC „Alfred D. Rusescu" - UMF „Carol Davila" – Bucureşti.
IOANA-SONIA ARDELEANU – şef de lucrări Facultatea de Medicină Univ. „Titu Maiorescu".
ALINA ARION – Chef de Clinique Assistant – Centre Hospitalo-Universitaire de Caen-France.
TATIANA CIOMÂRTAN – şef de lucrări clinica I pediatrie IOMC „Alfred D. Rusescu" – UMF „Carol Davila" Bucureşti.
DANA CRAIU – asistent univ. Clinica de neurologie pediatrică, Spitalul „Alexandru Obregia" – UMF „Carol Davila" Bucureşti.
MIHAI CRAIU – şef de lucrări clinica I pediatrie IOMC „Alfred D. Rusescu" - UMF „Carol Davila" – Bucureşti.
ADRIAN GEORGESCU – profesor clinica I pediatrie IOMC „Alfred D. Rusescu" UMF "Carol Davila", membru al Academiei de Stiințe Medicale.
MIHAI IORDĂCHESCU – asistent univ. clinica I pediatrie IOMC „Alfred D. Rusescu" – UMF „Carol Davila" – Bucureşti.
GABRIELA OPROIU – medic primar IOMC „Alfred D. Rusescu".
DRAGOŞ PREDESCU – asistent univ. clinica I pediatrie IOMC „Alfred D. Rusescu" – UMF „Carol Davila" – Bucureşti.
OANA RACOVITAN – preparator univ. clinica I pediatrie IOMC „Alfred D. Rusescu" – UMF „Carol Davila" – Bucureşti.
MIRELA RITIVOIU – preparator univ. clinica I pediatrie IOMC „Alfred D. Rusescu" – UMF „Carol Davila" – Bucureşti
IUSTINA STAN – asistent univ. clinica I pediatrie IOMC „Alfred D. Rusescu" – UMF „Carol Davila" – Bucureşti.
ALINA STĂNESCU - asistent univ. clinica I pediatrie IOMC „Alfred D. Rusescu" - UMF „Carol Davila" – Bucureşti.
EMIL TOMESCU – medic primar, şef secție IOMC „Alfred D. Rusescu".

CUPRINS

Prefață la ediția I **11**
Prefață la ediția a II-a **13**
Aspecte sociale ale pediatriei (A. Georgescu) **15**
1. Aspecte ale creşterii şi dezvoltării (A. Georgescu) **17**
2. Alimentația sugarului **26**
2.1. Alimentația naturală a sugarului (A. Georgescu) 26
2.2. Medicamentele şi alimentația naturală (A. Georgescu, I. Ardeleanu) 31
2.3. Alimentația artificială şi diversificată (G. Oproiu) 34
3. Malnutriția protein-calorică (I. Anca, O. Racoviţan, E. Tomescu) **40**
4. Rahitismul carențial comun (A. Georgescu) **50**
5. Neonatologie **64**
5.1. Nou-născutul (I. Anca) 64
5.2. Icterele neonatale (M. Craiu) 113
5.3. Sindromul de detresă respiratorie a nou-născutului (T. Ciomârtan) 123
5.4. Tahipneea tranzitorie a nou-născutului (TTN) (T. Ciomârtan) 128
5.5. Sindromul aspirației de meconiu (S.A.M.) (T. Ciomârtan) 129
5.6. Boala hemolitică a nou-născutului prin incompatibilitate de Rh (T. Ciomârtan) 132
5.7. Boala hemolitică a nou-născutului prin incompatibilitate de grup ABO (T. Ciomârtan) 139
5.8. Encefalopatia hipoxic-ischemică a nou-născutului (T. Ciomârtan) 140
5.9. Enterocolita ulceronecrotică (A. Georgescu, T. Ciomârtan, I. Ardeleanu) 147
6. Aparatul respirator **153**
6.1. Anginele (M. Craiu) 153
6.2. Laringitele acute (M. Craiu) 158
6.3. Corpii străini în căile respiratorii (A. Georgescu) ... 161
6.4. Bronşiolita acută (M. Craiu, M. Iordăchescu) 164
6.5. Astmul bronşic (M. Iordăchescu) 168
6.6. Bronhopneumonia (M. Craiu) 200
6.7. Pneumonii (M. Craiu) 208
6.8. Pleurezii (M. Craiu) 218
6.9. Malformații pulmonare (M. Craiu) 222

6.10. Hemoptizia – cauze la copil (A. Georgescu) 227
6.11. Pneumonia stafilococică (M. Craiu, I. Stan) 229
6.12. Pneumonia cu Pneumocystis (PCP) (M. Craiu, A. Georgescu) 233
6.13. Tusea la copil (I. Stan) 235
6.14. Cauze de insuficiență respiratorie (M. Craiu, I. Stan) 239
7. Aparatul cardiovascular 242
7.1. Abordarea copilului cu sufluri cardiace. Diagnosticul cardiopatiilor congenitale (D. Predescu) 242
7.2. Abordarea copilului cu cianoză (D. Predescu) 254
7.3. Malformații congenitale ale cordului (MCC) (A. Georgescu) 257
7.4. Insuficiența cardiacă congestivă (ICC) (A. Georgescu) 277
7.5. Miocarditele (M. Craiu) 291
7.6. Pericardita (M. Craiu) 296
7.7. Cardiomiopatii primare (D. Predescu) 299
7.8. Tulburări de ritm cardiac (M. Craiu) 310
7.9. Hipertensiunea arterială (M. Iordăchescu) 322
7.10. Prolapsul valvei mitrale (A. Georgescu) 331
8. Aparatul digestiv 334
8.1. Anorexia (A. Stănescu) 334
8.2. Vărsăturile (A. Stănescu) 340
8.3. Constipația (A. Stănescu) 345
8.4. Hemoragia digestivă (A. Stănescu) 350
8.5. Abdomenul cronic dureros (durerile abdominale recurente) – cauze (A. Georgescu) 355
8.6. Colicile sugarului (A. Stănescu) 358
8.7. Diareea acută (A. Georgescu) 358
8.8. Sindromul de malabsorbție (A. Georgescu, A. Stănescu) 374
8.9. Refluxul gastroesofagian (I. Anca) 389
8.10. Hepatopatiile cronice la copil (I. Anca) 395
8.11. Hepatomegalia – cauze (A. Georgescu) 421
9. Aparatul urinar 425
9.1. Glomerulonefritele acute postinfecțioase (A. Georgescu) 425
9.2. Sindromul nefrotic (A. Georgescu) 434
9.3. Infecțiile tractului urinar (A. Georgescu) 449
9.4. Sindromul hemolitic – uremic (S.H.U.) (A. Georgescu) 468
9.5. Insuficiența renală acută (I.R.A.) (A. Georgescu) ... 474

9.6. Tromboza venei renale (T.V.R.) (A. Georgescu) 482
9.7. Boala polichistică renală (A. Georgescu) 484
9.8. Necroza corticală renală (A. Georgescu) 485
9.9. Hematuria – cauze (A. Georgescu) 486
9.10. Nefroblastomul (tumora Wilms) (M. Craiu) 487
9.11. Valori urinare normale (A. Georgescu) 490
10. Boli de sânge 500
10.1. Anemiile (I. Anca, O. Racoviţan) 500
10.2. Leucemiile (M. Craiu) 543
10.3. Coagularea intravasculară diseminată (CID) (M. Iordăchescu) 551
10.4. Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI) (A. Georgescu, M. Ritivoiu) 562
10.5. Boli care asociază reacție leucemoidă (M. Ritivoiu) 567
10.6. Splenomegalia la copil – cauze (M. Ritivoiu) 568
11. Sistemul nervos 570
11.1. Sindromul meningeal (I. Anca) 570
11.2. Meningita recurentă (M. Craiu) 586
11.3. Convulsiile febrile (I. Anca) 589
11.4. Epilepsia (D. Craiu) 594
11.5. Paraliziile cerebrale (D. Craiu) 615
11.6. Hipertensiunea intracraniană (I. Anca) 626
11.7. Hidrocefalia (I. Anca, D. Craiu) 639
11.8. Abcesul cerebral (D. Craiu) 648
11.9. Sindroame neurocutanate (D. Craiu) 651
11.10. Iridociclita (uveita) – cauze (A. Georgescu) 659
12. Reumatologie 661
12.1. Reumatismul articular acut (A. Georgescu) 661
12.2. Artrita reumatoidă juvenilă (A.R.J.) (A. Georgescu) 675
12.3. Sindromul Kawasaki (sindromul adeno-muco-cutanat) (M. Craiu) 690
12.4. Purpura Schönlein-Henoch (I. Ardeleanu, M. Ritivoiu) 697
13. Metabolism 702
13.1. Boli metabolice ereditare (A. Georgescu, A. Arion) ... 702
13.2. Diabetul zaharat (A. Arion) 713
13.3. Sindromul Reye (A. Georgescu, I. Ardeleanu) 727
13.4. Fenilcetonuria (PKU) (I. Ardeleanu) 732
14. Oncologie pediatrică – Neuroblastomul (M. Craiu) 735
15. Urgențe 744
15.1. Abordarea urgențelor pediatrice (D. Predescu) 744

15.2. Evaluarea, stabilizarea şi tratamentul iniţial al copilului politraumatizat (M. Craiu) 755
15.3. Conduita de urgenţă în şocul anafilactic şi în reacţiile anafilactice severe (A. Georgescu, (M. Iordăchescu) 760
15.4. Intoxicaţiile acute la copil (I. Anca) 763
15.5. Septicemia şi şocul septic (M. Craiu) 790
15.6. Leziunea pulmonară acută (T. Ciomârtan) 801
15.7. Moartea subită la sugar (I. Ardeleanu) 806
16. Diverse 808
16.1. Abordarea copilului febril (A. Georgescu, D. Predescu) 808
16.2. Programul naţional român de imunizări (A. Georgescu) 817
16.3. Perioada de incubaţie a bolilor infecto-contagioase (A. Georgescu) 822
16.4. Eozinofilia – cauze (A. Georgescu) 824
16.5. Canulaţia intraosoasă (Canulaţia sinusurilor medulare) (M. Craiu) 826
16.6. Repere ecografice în pediatrie (I. Anca) 831
16.7. Particularităţi de îngrijire a copilului cu nevoi speciale (D. Craiu, I. Stan) 835
16.8. Sedarea şi analgezia procedurală în pediatrie (T. Ciomârtan) 839
16.9. Valori normale ale unor investigaţii de laborator (A. Georgescu) 844
16.10. Schemă de prezentare pentru „proba clinică" a examenelor şi concursurilor (A. Georgescu) 863
16.11. Doze de medicamente utilizate în practica pediatrică (I. Anca) 867

PREFAŢĂ LA EDIŢIA I

Autorii aduc în faţa dumneavoastră, graţie Editurii ALL (căreia îi mulţumim şi pe această cale!), o nouă carte de pediatrie, intenţionând astfel să vă ofere un nou instrument de documentare.

Conceput într-un format care să-l facă – sperăm – cât mai uşor de mânuit, permiţând o informare rapidă, acest compendiu nu vrea şi nu poate să se substituie excelentelor cărţi de pediatrie publicate în România, el fiind menit să ajute la însuşirea „abecedarului" pediatric.

Menirea unui compendiu fiind aceea de călăuză într-o avalanşă de informaţii medicale ce tind a deveni sufocante, stimulând căutarea de „mai mult", de aprofundare şi provocând cititorul să cugete cum ar fi scris el acest compendiu, ce crede că îi lipseşte sau ce i-ar mai fi fost necesar, toate acestea conturează clar raportul dintre un astfel de compendiu şi cărţile (tratatele) de pediatrie: nu poţi merge mai departe fără a-ţi fi însuşit alfabetul („abecedarul"), după cum nu poţi rămâne la acest stadiu!

În aceste condiţii, se poate pune întrebarea dacă mai era nevoie de încă o carte de pediatrie în literatura medicală românească. Credem că răspunsul trebuie să fie afirmativ, pentru că întotdeauna este binevenită „încă o carte"!

Ca orice lucrare, şi aceasta are puncte forte şi puncte slabe. Între cele pe care ne permitem a le socoti drept „forte" se numără: dorinţa autorilor de a publica un ghid util colegilor noştri studenţi, rezidenţi, medici de familie, specialişti în pediatrie ş.a., într-o manieră (sperăm!) clară şi concisă, deşi bibliografia (recentă) utilizată a fost amplă.

Între punctele „nevralgice" credem că ar fi de menţionat: neacoperirea întregii arii de preocupări a pediatriei (poate că – dacă va exista – o ediţie viitoare va corecta acest neajuns); inegalitatea tratării (cel puţin ca întindere) a diferitelor capitole (de la unele foarte succinte, la altele relativ întinse), inegalitate explicată, în parte, prin ponderea subiectului (boli frecvente, boli mai rare, boli foarte rare, cu gravitate diversă), în parte prin specializarea (aprofundarea) de către autori a unuia sau a altuia dintre domenii, concurând la aceasta şi particularităţi structurale (spirit mai analitic sau mai sintetic) şi altele. Lipsa de uniformitate (antidot al monotoniei!) reflectă deci preocupări şi înclinaţii felurite.

Lipsa unei iconografii mai consistente este şi un punct nevralgic, justificat în parte de costul ridicat al acesteia.

În speranța unei eventuale ediții viitoare, vă mărturisim că ne-ar fi de mare folos (reciproc!) observații, critici şi propuneri din partea cititorilor interesați, de fapt beneficiarii acestei lucrări.

În final, aşa cum se obişnuieşte, deoarece erori tipografice pot scăpa şi unor corecturi succesive, rugăm cititorii să confrunte dozele menționate înainte de a iniția tratamentul respectiv.

AUTORII

PREFAȚĂ LA EDIȚIA A II-A

La aproximativ 4 ani de la ediția inițială, autorii aduc în fața dumneavoastră, cu ajutorul neprecupețit al prestigioasei Edituri BIC ALL, cea de a doua ediție a „Compendiului de pediatrie".

Sentimentul care ne domină este bucuria de a fi scris o carte elementară de pediatrie care – în mai puțin de 4 ani – s-a epuizat, fapt care ne induce credința că a fost o carte utilă, ce a răspuns nevoilor curente, de zi cu zi, ale celor pentru care a fost scrisă.

Incluzând un număr de capitole în premieră şi – printre autori - cinci nume noi, această a doua ediție se înscrie pe linia cunoscută a unui ghid cu preponderență practică, scris (sperăm !) în acelaşi stil concis şi sobru.

Cu satisfacția de a fi ajuns la această nouă ediție, o închinăm tuturor celor care au dovedit că o aşteaptă !

Autorii
22 aprilie 2005

ASPECTE SOCIALE ALE PEDIATRIEI (A. Georgescu)

Obiectul pediatriei este sănătatea sugarilor, copiilor şi adolescenţilor, în contextul complexului proces de creştere şi dezvoltare, şi crearea condiţiilor ca aceştia să dobândească potenţialul maxim ca adulţi.

În acest spirit, pediatrului îi revine responsabilitatea pentru sănătatea fizică, mentală şi afectivă a copilului din momentul naşterii până la maturitate. De aceea el trebuie să fie conştient de importanţa influenţelor sociale şi de mediu, care au impact major asupra stării de sănătate a copilului.

Problemele de sănătate ale copiilor şi tinerilor variază considerabil de la o ţară la alta, de aici decurgând diferenţe majore cu privire la priorităţile politicilor de sănătate (în funcţie de nevoi, resurse, preocupare ş.a.).

Unul dintre indicatorii de bază ai nivelului de sănătate al unei ţări este reprezentat de mortalitatea infantilă (M.I.) definită prin numărul de decese ale născuţilor vii care survin înaintea împlinirii vârstei de un an, raportat la mia de nou-născuţi vii.

Cauzele generale ale M.I. sunt, în ordine descrescândă :

- condiţiile socio-economice
- factorii de educaţie şi comportament
- situaţia sectorului medico-sanitar
- factori de mediu
- factori ocazionali (epidemii, calamităţi etc.).

Cauzele medicale ale M.I. sunt bolile care au determinat, în ultimă instanţă, decesul.

În ultima vreme o importanţă egală a căpătat-o şi mortalitatea copiilor 1-4 ani:

$$\frac{\text{(decese 1-4 ani)}}{\text{(1000 copii de această vârstă)}}$$

adesea cumulându-se cei doi indicatori (mortalitatea 0-4 ani).

În privinţa M.I. s-au înregistrat progrese extrem de însemnate. Astfel, de exemplu, la sfârşitul secolului al XIX-lea, în SUA, M.I. era de aproximativ 200‰, cauzele medicale, imediate, ale deceselor fiind : rujeola, tusea convulsivă, difteria, pneumoniile şi dizenteria. În anul 1925, M.I. scăzuse în SUA la 75‰, pentru ca în anul 2000 să se cifreze la 6,9‰, M.I. postneonatală (după primele 28 de zile de la naştere) coborând chiar la 2,3‰ (1,9‰ la populaţia albă, 4,7‰ la cea afro-americană). În anul

2000 cauzele M.I. (cele medicale, imediate) difereau considerabil de cele din secolul XIX: sindromul morții subite, anomalii congenitale, condiții perinatale, boli respiratorii, accidente, boli infecțioase.

În România anului 1938 M.I. era de aproximativ 185‰. Scăderea M.I. a fost un fenomen constant : 74,6‰ în 1960, 49,4‰ în 1970, 29,3‰ în 1980, 26,9‰ în 1990, 18,6‰ în 2000 şi 16,8‰ în 2004.

Reamintim faptul că O.M.S. clasifică nivelul M.I. în :

– scăzută (sub 20‰)
– moderată (20-49‰)
– crescută (50-99‰)
– foarte crescută (?100‰).

Rezultă deci că România a înregistrat în ultimii 5-6 ani cifre scăzute ale M.I. (conform clasificării OMS), în contextul progresului socio-economic, general, în mare măsură prin eforturile sectorului medico-sanitar. Cifrele la care s-a ajuns se află însă, din păcate, departe de cele obținute în marea majoritate a țărilor Europei.

Cauzele medicale, imediate, ale M.I. au fost, de exemplu, în 1995, în ordine descrescândă :

– bolile aparatului respirator
– anomaliile congenitale
– cauze perinatale
– accidente
– boli infecțioase şi parazitare
– boli ale aparatului digestiv

Decesele 0-1 an sunt influențate de malnutriția protein-calorică (distrofia) în 15-30 % din cazuri şi de prematuritate în 30-40 % din cazuri.

Importanța socială a pediatriei este subliniată indubitabil, între altele, de proporția populației 0-19 ani care, în țara noastră a reprezentat :

– 33,12% în 1980,
– 33,43% în 1985,
– 31,67% în 1990,
– 29,14% în 1995,
– 25,7% în 2000 (sursele statistice utilizate nu includ populația (defalcată pe grupe de vârstă) de până la 18 ani (limita de sus a pediatriei), cifrele vizând grupele de vârstă : 0-4 ani, 5-9 ani, 10-14 ani şi 15-19 ani.

Este evident deci că – deşi în scădere – proporția populației pediatrice (0-18 ani) însumează peste 1/4 din populația întregii țări.

Aspectele sociale ale pediatriei sunt însă mult mai complexe, incluzând domenii şi probleme vaste: adopția (permanentă şi temporară),

1. ASPECTE ALE CREŞTERII ŞI DEZVOLTĂRII
(A. Georgescu)

Elementul esențial care deosebeşte copilul de adult este complexul proces al creşterii (C) şi dezvoltării (D), proces extrem de dinamic, care începe în momentul concepției şi continuă intrauterin, apoi de-a lungul întregii copilării şi adolescențe.

C şi D. cunosc trei sigmoide (accelerări de ritm sau de „velocitate"):

a) intrauterin,

b) postnatal, o scurtă perioadă accelerată (urmată apoi de un ritm mai lent, dar continuu, de-a lungul întregii copilării) şi

c) o fază finală de accelerare, la pubertate (îi urmează apoi o încetinire progresivă până la oprirea creşterii). Concomitent, fiecare organ şi sistem îşi urmează propriul ritm şi cronologie, din acest punct de vedere deosebindu-se patru tipuri:

1) unele urmează tipul creşterii staturale (muşchi, cord, ficat, rinichi);

2) creierul are propria curbă de C. şi D. (creşte rapid în primii doi ani de viață, când atinge aproape dimensiunile adulte, nu însă şi maturitatea!);

3) țesutul limfatic atinge apogeul în perioada prepubertară (o explicație a indicării excesive a adenoamigdalectomiei), diminuând apoi progresiv;

4) aparatul reproducător atinge apogeul creşterii la debutul pubertății.

PERIOADELE COPILĂRIEI

I. Perioada prenatală (intrauterină): din momentul fecundației până la naştere: 40 de săptămâni sau 280 ± 10 zile. Se împarte în:

1) ou (zigot): 0-14 zile;
2) embrion: 14 zile – 12 săptămâni (organogeneză);
3) făt: de la 12 săptămâni până la naştere.

II. Perioada postnatală

1) prima copilărie (de la naştere până la 2½-3 ani, definitivarea dentiției primare) cu trei etape: a) nou-născut (0-28 zile); b) sugar (1-12 luni) şi c) copilul mic (antepreşcolar):1-2½ (3) ani;
2) a doua copilărie (perioada preşcolară);
3) a treia copilărie: a) perioada de şcolar (7-16 ani), incluzând pubertatea (11-13 ani la fete, 12-16 ani la băieți) şi b) adolescența (limita superioară a ei este diferit estimată: până la 18-21 ani la fete şi 21-24 ani la băieți).

La sfârşitul adolescenţei creşterea este terminată, individul fiind considerat adult.

În viaţa intrauterină, rata C. ponderostaturale este „formidabilă":

- ponderal, dacă de la naştere până la maturitate copilul creşte de cca. 20-25 ori, din momentul fertilizării ovulului până la naştere creşterea este estimată a fi de cca. patru miliarde de ori;
- statural, există perioade în care fătul creşte cu 1-1,5 mm pe zi (dacă s-ar menţine acest ritm şi postnatal, copilul ar măsura în lungime 4,1-5,9 m la vârsta de 10 ani!).

Factorii care influenţează C. şi D. sunt:

1) factori genetici şi
2) factori de mediu: – prenatal (nutriţia, factori mecanici, chimici, endocrini, actinici, infecţioşi, imunologici ş.a.) şi – postnatal (factori ecologici, nutriţia, factori socio-economici, exerciţiul, factori hormonali, factori patologici etc.).

Se notează o tendinţă „seculară" de accelerare a C. şi D. (L. şi G. mai mari la fiecare generaţie).

Evaluarea creşterii şi dezvoltării se face prin compararea parametrilor fizici ai copilului cu valori (curbe) de referinţă obţinute prin studii longitudinale sau – mai ales – transversale.

Deviaţiile standard (DS) descriu gradul de dispersie a valorilor studiate faţă de medie (± 3 DS acoperă 99,7% din totalitatea acestor valori). „Percentilele", folosite în unele ţări, semnifică – de exemplu – că un copil a cărui talie este situată la percentilul 75 este un copil mai înalt decât 75% dintre copiii de aceeaşi vârstă, sex, comunitate geografică (şi mai scund decât ceilalţi 25%). Corespondenţa percentilelor cu DS este: –3 DS echivalează cu percentilul 1; –2 DS cu percentilul 3; –1 DS cu percentilul 16, iar + 1 DS cu percentilul 84, +2 DS cu percentilul 97, iar + 3DS cu percentilul 99.

Evaluarea C. şi D. se bazează în mod curent pe: maturitatea scheletică, dentiţie, talie, greutate, perimetrul cefalic (PC), starea de nutriţie, fontanele ş.a.

Vârsta osoasă este cel mai fidel indicator al creşterii. Ea se evaluează prin compararea radiografiei mâinii subiectului cu atlase standard (numărul nucleilor epifizari, dimensiuni etc.). Legat de osificare, menţionăm (cu privire la bolta craniului) că fontanela anterioară este în mod normal deschisă la toţi nou-născuţii (cca. 3 x 4 cm), închizându-se până la vârsta de 18 luni, iar fontanela posterioară este deschisă la naştere doar la cca. 1/23 copii, având o formă triunghiulară şi dimensiuni de cca. 7 x 8 mm, şi se închide, în mod normal, înaintea vârstei de patru luni.

Dentiţia. Calcificarea dentiţiei primare începe prin a şaptea lună de sarcină. Succesiunea erupţiei dentiţiei primare este:

- 6-8 luni: incisivii mediani inferiori (extreme ale normalului: de la 1/1500 copii care se nasc cu un dinte până la apariţia primului dinte la cca. 15-16 luni);
- apoi, cu aproximaţie, câte un dinte la fiecare lună (cei mandibulari îi preced pe cei maxilari): incisivi mediani superiori, apoi cei laterali inferiori şi superiori, la un an copilul având de regulă 8 incisivi;
- pe la 12-18 luni apar primii molari „de lapte";
- pe la 18-24 luni, caninii şi
- pe la 2-2½ (3) ani, cel de al doilea molar „de lapte", dentiţia primară însumând deci 20 de dinţi (8I, 4C, 8M).

Dentiţia definitivă începe cu molarul „de 6 ani", adevărată „fundaţie" a întregii dentiţii, următorul jalon fiind molarul „de 12 ani", între apariţia acestor molari schimbându-se progresiv dinţii „de lapte", de obicei în ordinea în care apăruseră. Cel de al treilea molar („de minte") apare după pubertate, la orice vârstă, uneori niciodată!

Erupţia dentară, fenomen normal, este precedată de salivaţie crescută, prurit local (dureri la nivelul ganglionilor), uşoară indispoziţie. Mai rar, se pot nota erupţii dificile, cu agitaţie, inapetenţă, scurte ascensiuni febrile.

Lungimea (măsurată cu pediometrul până la 6-8 ani):

- la naştere: 50 (47-55) cm;
- creştere de 4 cm în prima lună, câte 3 cm în lunile II şi III, 2 cm în luna a IV-a, apoi minimum 1 cm lunar;
- la un an 70-75 cm:
- crescând încă cca. 10-12 cm în al doilea an (aproximativ 1 cm pe lună), la 2 ani normalul fiind cuprins între 80-92 cm (unii autori estimează că talia adultă, finală, va fi dublul celei de la 2 ani);
- între 2-6 ani creştere anuală de cca. 5-9 cm;
- apoi, în primii ani de şcoală, de cca. 5,5-6,5 cm pe an;
- urmează „saltul prepubertar" (care durează 1-2 ani, începând de obicei de pe la vârsta de 10 ani la fete şi 12 ani la băieţi), când se pot depăşi 8-10 cm pe an.

S-au propus diverse formule de estimare a lungimii aşteptate la diverse vârste:

- *formula Geldrich* (pentru copiii peste doi ani) în care L = 80+ 5 v (v = vârsta în ani, 80 = lungimea la doi ani, 5 = numărul de cm cu care creşte copilul până în perioada prepubertară),
- *formula Weech:* L (în cm) = 50 cm la naştere, 75 cm la 1 an, 77 + 6 v între 2-12 ani.

Lungimea de la naştere (reprezentând cca. 30% din L finală) se dublează pe la 4-5 ani şi se triplează pe la 13-14 ani.

Creşterea staturală încetineşte rapid pe la vârsta de 13 ani la fete şi de 15 ani la băieţi, încetând pe la 17-19 ani la fete (la băieţi poate continua, foarte lent, chiar după vârsta de 20 de ani). Talia fetelor mai creşte după menarhă, în medie cu 7,6 cm (extremele: 2,5-17,8 cm).

Creşterea mai accentuată a membrelor modifică proporţiile corpului: la naştere, lungimea „şezândă" (vertex-fese) reprezintă cca. 70% din L totală, în primul an cca. 66% din aceasta, la 3 ani cca. 57%, iar peste 15 ani cca. 50% din lungimea totală.

Jumătatea lungimii corpului este situată deasupra ombilicului la sugar, la nivelul ombilicului pe la 2 ani, sub ombilic pe la 6 ani şi imediat sub simfiza pubiană la adult. Capul reprezintă 1/4 din lungimea nou-născutului, 1/3 la 2 ani şi cca. 1/8 la vârsta de 8 ani.

S-au propus şi alte formule predictive pentru talia adultă, finală:

– *Tanner*: L adultă = L de la 3 ani x 1,87 (la băieţi) sau 1,79 (la fete);

– *L adultă* = (L la 3 ani x 1,27 + 54,9 cm pentru băieţi şi (L la 3 ani x 1,29) + 42,3 cm pentru fete);

– *Weech*: L adultă = (0,545 x L la doi ani) + (0,544 x talia medie a părinţilor) + 37,1 cm (pentru băieţi) sau 25,2 cm (pentru fete).

Formule şi mai sofisticate iau în calcul şi vârsta osoasă a copilului şi vârsta mamei la menarhă.

Începerea adolescenţei accentuează diferenţele individuale de creştere în lungime. Creşterea staturală este mai accentuată în lunile de primăvară (cea ponderală mai ales toamna), adesea notându-se absenţa creşterii în lunile de iarnă.

Greutatea (G) reflectă creşterea tuturor dimensiunilor, fiind un valoros indicator al C (de aceea se impune cântărirea de rutină a sugarilor).

Greutatea la naştere (GN): 3-3,5 kg (2,5-4,6 kg). Sub 2,5 kg, copilul este considerat prematur. Unii numesc „euponderal" copilul cu GN 2,8-3,8 kg şi „supraponderal" pe cel cu GN mai mare de 3,8 kg. GN (care reflectă starea de nutriţie şi de sănătate a mamei în timpul sarcinii) este un important factor prognostic pentru mortalitatea şi morbiditatea infantilă. GN este influenţată de durata gestaţiei, gabaritul mamei, numărul de sarcini anterioare, expunerea mamei la toxine (nicotină, alcool ş.a.), atitudine, diverşi factori patologici ca şi de o serie de factori încă neelucidaţi.

După naştere survine „scăderea fiziologică în G", de cca. 5-10% din GN (pierderi de meconiu şi de urină, aport inadecvat de lapte, la prematuri adăugându-se dispariţia edemelor „fiziologice"), revenirea la GN survenind în 7-10 zile.

Creşterea ponderală cifrează:

– cca. 200 g săptămânal (20-30 g pe zi), în primele trei luni (cca. 750-1 000 g lunar);
– cca. 140 g săptămânal (15-20 g pe zi), în lunile IV-VI (cca. 500 g lunar);
– cca. 85 g săptămânal (10-15 g pe zi), în lunile VII-IX (cca. 250 g lunar);
– cca. 70 g săptămânal în lunile X-XII.

GN se dublează pe la 4-5 luni, se triplează pe la un an, se va quadrupla pe la 2 ani, se va multiplica cu 5 pe la 3 ani, cu 6 pe la 5 ani, cu 7 la 7 ani şi cu 10 pe la 10 ani.

Încetinirea creşterii în G (asociată cu o oarecare diminuare a apetitului), notată după vârsta de 6 luni, alarmează adesea mamele (ele pot fi liniştite explicându-li-se că menţinerea ritmului din primele 3 luni ar duce, la 14 ani, la o G de cca. 150 kg). Copiii cu GN sub cea normală recuperează de obicei rapid („subponderalii" pe la 6 luni, prematurii de gr. I până la 10-12 luni).

Cel de-al doilea an aduce un spor mediu lunar de 200-250 g (băieţii au, în primii doi ani de viaţă, o G cu cca. 500 g mai mare ca a fetelor).

După vârsta de doi ani, sporul ponderal este de cca. 2-2,5 kg pe an, greutatea putând rămâne staţionară săptămâni în şir. Debutul „exploziei" creşterii ponderale prepubertare coincide cu cel al creşterii în L.

Dintre formule de evaluare a creşterii ponderale menţionăm:

– *formula Herman* (pentru copilul peste un an): G = 9 + 2v (v = vârsta în ani),
– *formula Weech*: G la sugar 3-12 luni = vârsta (în luni) + 9; între 1-6 ani = 8 + 2v; între 6-12 ani = 7v-5;
– pentru sugar se poate folosi *formula Finkelstein*, conform căreia G = GN + (vârsta în luni x 700) pentru 0-6 luni şi GN + (vârsta în luni x 600) pentru 6-12 luni.

Aprecierea stării de nutriţie a sugarului (mai ales) foloseşte o serie de indicatori bazaţi pe G sau L:

$$\textbf{Indicele ponderal (IP)} = \frac{G\ actuală\ (reală)}{G\ ideală\ a\ vârstei}$$

(reprezintă deci greutatea corespunzătoare vârstei, normal fiind 0,9-1,2),

$$\textbf{Indicele nutriţional (IN)} = \frac{G\ actuală\ (reală)}{G\ ideală\ a\ taliei}$$

(reprezintă deci greutatea corespunzătoare taliei şi indică o malnutriţie acută: de gradul I: 90-81%; de gradul II: 80-71% şi de gradul III: ≤ 70%),

$$\textbf{Indicele statural (IS)} = \frac{Talia\ actuală\ (reală)}{Talia\ ideală\ a\ vârstei}$$

(talia corespunzătoare vârstei, indicând o malnutriţie cronică, cu o durată de cel puţin patru luni, de gradul I: 95-91%, gradul II: 90-86%, gradul III: ≤ 85%).

Perimetrul cranian (PC) reflectă, în primii 2-3 ani, creşterea encefalului. PC creşte rapid, de la 35 (34-37) cm la naştere, la 40 cm la 4 luni (în primele 3 luni el poate creşte chiar cu 2 cm pe lună) şi cu încă 5 cm până la vârsta de 1 an (deci cu 10-12 cm în primul an, din care 50% în primele 6 luni!). Ulterior, pentru a creşte cu încă 10 cm, îi vor fi

necesari cca. 17 ani. Se estimează că encefalul atinge cca. 50% din dimensiunile sale adulte pe la 6 luni, cca. 60-65% pe la un an şi cca. 75-80% pe la 2 ani, volumul de la naştere al creierului dublându-se între 0-6 luni, triplându-se pe la 2 ani şi atingând masa finală pe la 5 ani. Valori ale PC: 45-47 cm la un an, 48,5 cm la 2 ani, cca. 50 cm la 6 ani şi 51 cm la 10 ani.

Perimetrul toracic (PT) este – la naştere – cu 1-4 cm mai mic decât PC, îl egalează pe la un an, depăşindu-l apoi progresiv (aproximativ cu atâţi cm câţi ani are copilul). La naştere, diametrul toracic transvers este egal cu cel al anteroposterior, ulterior primul crescând mai rapid (pe la 6 ani raportul lor devine cca. 1,5).

Perimetrul abdominal (PA): cca. 38 cm la naştere, 44-45 cm la un an şi cca. 46 cm la doi ani (aproximativ egal cu PT), după care este net depăşit de PT.

Suprafaţa corporală (SC), importantă pentru posologia medicamentelor, este de cca. 0,25 m^2 la naştere, 0,5 m^2 în primul an şi cca. 1 m^2 pe la mijlocul copilăriei (Fanconi). O formulă orientativă este: $SC = T^2 \times 0,92$ (T = talia). Există nomograme pentru SC, bazate pe cunoaşterea T şi G.

Alte date somatometrice (antropometrice) folosite uneori, sunt: plica cutanată, circumferinţa gambei şi a braţului, grosimea tricepsului brahial, diametrul pelvin (biiliac), diametrul biacromial (lărgimea umerilor) şi altele.

PUBERTATEA este perioada maturizării biologice a organelor sexuale şi a dezvoltării caracterelor sexuale secundare (sfârşitul ei marchează debutul adolescenţei). Pubertatea începe pe la 11 (9-14) ani la fete şi pe la 13 (11-16) ani la băieţi, modelul fiind puternic influenţat de factori genetici („modelul părinţilor"), climatici şi geografici, de nutriţie ş.a. Debutul ei este marcat de apariţia menarhei la fete şi a pilozităţii pubiene (pubarha) la băieţi.

Există standarde (Tanner ş.a.) care permit evaluarea stadiului pubertăţii în funcţie de dezvoltarea sânilor, a organelor genitale externe ş.a.

La pubertate, creşterea staturală recapătă rata de la vârsta de 2 ani, rata se va menţine 12-18 luni, sporul statural fiind de cca. 10,5 (7-12) cm pe an la băieţi şi cca. 9 (6-11) cm pe an la fete.

C. ŞI D. ÎN ANII ADOLESCENŢEI implică o serie de modificări fizice (spre configuraţia adultă, finală), sexuale (maturaţia deplină, inclusiv psihosexuală), concomitent cu adaptări cognitive, emoţionale, socioculturale de o mare complexitate (creşterea treptată a independenţei, noi motivaţii şi standarde comportamentale, generând adesea dificultăţi în relaţiile cu părinţii). Progresiv se creează simţul datoriei şi al responsabilităţii (este necesară o abordare realistă din partea familiei spre a evita discrepanţele dintre aşteptări şi realizări, generatoare de conflicte serioase).

Variabilitatea individuală este pregnantă, inclusiv în dezvoltarea sistemului reproducător (între 13-16 ani de exemplu, băieţii pot fi: unii cu deplină maturitate sexuală, alţii încă în stadiul preadolescent).

Creşterea lineară încetează la aproximativ 17 ani la fete şi 21 de ani la băieţi, în general după terminarea pubertăţii (16 ani la fete, 18 ani la băieţi), rata ei fiind foarte mică.

CREŞTEREA CA PROCES UNITAR. Aprecierea finală a C. şi D. se va baza pe:

1) anamneză (circumstanţe pre- şi perinatale, factori de risc, nutriţie, dezvoltare psihomotorie etc.);
2) examen clinic (tonus muscular, antropometrie etc.);
3) examene paraclinice (ORL, oftalmologie, radiologie, test Guthrie etc.)
4) interpretare. Interpretarea, extrem de importantă, va avea în vedere faptul că, în mod normal, copiii diferă mult între ei (secvenţa C. şi D. este aceeaşi la toţi copiii, dar rata acesteia variază de la un copil la altul) şi că unele aspecte ale C. şi D. sunt mai importante decât altele (interpretarea va lua totdeauna în calcul şi factorii genetici). Astfel, de exemplu, în dezvoltarea psihică, cel puţin semnificative sunt achiziţiile motorii (ţinut capul, stat în şezut, mers), mai fidele fiind masticaţia, capacitatea de a manipula obiectele şi – mai ales – interesul copilului faţă de ceea ce îl înconjoară, rapiditatea răspunsurilor (reacţiilor) sale, puterea de concentrare şi dezvoltarea vorbirii.

Limitele foarte largi fac dificilă separarea normalului de anormal. Câteva exemple: sugarul zâmbeşte la 4-6 săptămâni (cu extremele: 3 zile-8 săptămâni), şade nesprijinit la 6-7 luni (extreme: 4-12 luni), merge nesusţinut la 12-13 luni (extreme 8-18 luni) şi pronunţă cuvinte singulare, cu înţeles, la 12 luni, extremele normalului fiind 8-36 luni.

Ca atare, fiecare copil are un tip unic de creştere, care poate fi net diferit de „norme" (în general, o creştere normală este aproape sinonimă cu sănătatea, orice întârziere sau oprire a C. şi D. impunând prompta investigare a cauzelor).

Pentru încadrarea copilului în „normal", mai importantă decât plasarea sa în normele statistice medii este ca acesta să fie plin de energie, să nu acuze oboseală şi să emane acea „joie de vivre" caracteristică vârstei.

Dezvoltarea psihomotorie (PM). Evaluarea nivelului dezvoltării PM implică, la toate vârstele, evaluarea comportamentului motor, a celui cognitiv, verbal şi a celui social-afectiv. Câteva dintre achiziţiile majore ale sugarului:

- la o lună: reflex de apucare prezent, reacţionează global la stimuli, urmăreşte cu privirea jucăria în mişcare (pe un arc de 45-60°), prezintă reacţii diferenţiate de plăcere sau neplăcere;
- la 2 luni: reacţionează la sunete, zâmbeşte figurilor familiare, gângureşte, urmăreşte cu privirea;

- la 3 luni: „ține capul", își recunoaște mama, se joacă cu mâinile, emite sunete voioase;
- la 4 luni: șade (sprijinit) perioade scurte, întoarce prompt capul spre persoana care îi vorbește, stimulat râde „în hohote";
- la 5 luni: își manifestă bucuria în mod zgomotos, deosebește persoanele străine de cele familiare;
- la 6 luni: se întoarce de pe spate pe burtă, trece jucăria dintr-o mână într-alta, șade (ușor sprijinit) timp îndelungat;
- la 7 luni: șade (în șezut) nesprijinit, se uită după jucăria care i-a scăpat, emite sporadic silabe, susținut de axile stă în picioare, arată preferință pentru unele persoane (jucării), caută în mod activ contactul familiar;
- la 8 luni: se întoarce de pe burtă pe spate și invers, își recunoaște numele, exprimă bucuria, plânge când este certat;
- la 9 luni: susținut de axile face mișcări de mers, se ridică singur în picioare, apucă obiectele cu două degete („pensa digitală"), își manifestă dorințele în mod hotărât;
- la 10 luni: umblă în patru labe, înțelege interdicția, găsește jucăria ascunsă sub șervet, înțelege cuvintele frecvent repetate de cei din jur;
- la 11 luni: merge ținându-se de mobilă, înțelege câteva ordine simple, pronunță spontan primul cuvânt cu semnificație precisă;
- la 12 luni: merge ținut de mână, arată (la cerere) după părți ale corpului (ochi, nas sau gură), vocabular activ din două cuvinte cu sens.

După vârsta de un an, jaloanele sunt:

- 15 luni: merge bine, nesprijinit, se așază și se ridică singur de pe podea, vocabular pasiv îmbogățit, folosește „jargonul", solicită atenția, vocabular activ compus din 4-6 cuvinte cu sens precis;
- 18 luni: începe să alerge, urcă și coboară (susținut) trepte, aduce la cerere un obiect familiar, vocabular activ compus din 8-10 cuvinte, cere olița la timp, îi plac jocurile cu alți copii;
- 21 luni: aleargă liber, poate merge de-a-ndărătelea, construiește la cerere un turn din patru cuburi, formează propoziții din două cuvinte (substantiv și verb);
- 24 luni: urcă și coboară singur scările, se urcă singur pe scaun, pe pat, construiește turn din 5 cuburi, face propoziții din 2-3 cuvinte (substantiv, verb și adjectiv sau pronume), execută mici treburi casnice;
- 27 luni: începe să pună întrebări, își cunoaște și își pronunță prenumele, formează propoziții din mai multe cuvinte, își vorbește singur când se joacă;

- 30 luni: prinde mingea și-o aruncă, reproduce poezii scurte, cunoaște sensul pluralului;
- 36 luni: poate urca o scară folosind alternativ picioarele, poate pedala un triciclu, repetă după examinator trei cifre, pune frecvent întrebări, își cunoaște sexul și vârsta, relatează situații din viața lui, se apropie în mod activ de alți copii;
- pe la 4 ani numără corect 10 sau mai multe obiecte, desenează figuri cu linii oblice sau frânte;
- la 6 ani începe să-și dezvolte capacitatea de a „traduce" noțiuni (concepte) abstracte în cifre și structuri concrete (de exemplu sunetul „T" în litera „T" și ideea de „2" în cifra „2"), stăpânește fără dificultate toate funcțiile motorii, apare gândirea logică.

Bibliografie selectivă

1. AVERY, M-E. et al: *Pediatric Medicine*. 2nd Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1994.
2. BEHRMAN, R. E. et al (Edts): *Nelson-Essential of Pediatrics,* 2nd Ed. W. B. Saunders Co, 1994
3. CIOFU, E.; CIOFU, C.: *Esențialul în pediatrie*: Ed. Med. Amaltea, 1997.
4. GEORMĂNEANU, M. et al: *Pediatrie* – partea a 2-a. Ed. Didactică și Pedagogică, 1996.
5. IORDĂCHESCU, F. (sub red.): *Pediatrie*. Ed. Național, București, 1998.
6. LOWERY, G. H.: *Growth and Development of Children*. 7th Ed Year Book Medical Publishers Inc., 1978.
7. WATSON, E. H.; LOWERY, G. H.: *Growth and Development of Children*. 5th Ed. Year Book Medical Publ., 1972.

2. ALIMENTAȚIA SUGARULUI

2.1. ALIMENTAȚIA NATURALĂ A SUGARULUI

(A. Georgescu)

Perioada de creştere rapidă care caracterizează primele luni după naştere conferă alimentației sugarului un rol crucial (un singur exemplu în sprijinul acestei afirmații: creierul nou-născutului la termen reprezintă 10% din greutatea acestuia şi consumă 44% din totalul cheltuielilor energetice bazale, pe când la adult reprezintă 2% din greutate şi consumă 19% din totalul cheltuielilor bazale).

În primul semestru de viață, sugarul poate fi hrănit natural (exclusiv la sân), artificial (lipsit total de laptele uman) sau mixt (combinație a celor două moduri), ulterior diversificarea aducându-l treptat la alimentația adultului.

Definiția alimentației naturale, după OMS şi UNICEF, este extrem de strictă. Astfel, alimentație exclusiv la sân semnifică folosirea exclusivă a laptelui matern, fără adaos de apă, ceai, sucuri, fără utilizarea tetinei sau suzetei (este demonstrat rolul nedorit al suzetei de a scurta durata alimentației la sân).

Sugarul care, pe lângă lapte matern, primeşte apă sau ceai nu mai este considerat alimentat exclusiv ci predominant la sân!

Avantajele alimentației naturale sunt covârşitoare şi ar putea fi grupate în cinci categorii: avantaje pentru copil, pentru mamă, pentru familie, pentru societate şi pentru mediu.

I. AVANTAJELE PENTRU COPIL sunt inegalabile. Acest fapt a făcut ca în „Convenția asupra Drepturilor Copilului" (semnată şi de România) să se stipuleze explicit dreptul acestuia de a beneficia de acest dar (minune) al naturii care este laptele matern, element considerat „decisiv pentru supraviețuirea omenirii".

1. Creşterea şi dezvoltarea fizică a copilului sunt optime în cazul alimentației la sân, laptele matern având toate principiile nutritive necesare, în cantități şi proporții ideale şi cu o biodisponibilitate maximă. Ultimii 10-20 de ani au acumulat noi şi noi cunoştințe în acest domeniu. Astfel:

– *Lipidele laptelui matern* (LM): – reprezintă sursa energetică majoră a acestuia: până la 50-55% din total; cca. 50% dintre acizii graşi din lipidele materne sunt acizi graşi nesaturați (cca. 40% monosaturați, cca. 10% polinesaturați); dintre aceştia, doi sunt considerați „cheie": acidul linoleic (din care derivă acidul arahidonic) şi acidul alfalinoleic (din care derivă acizii eicosapentanoic şi docosahexanoic, cu roluri biologice

fundamentale). Aceşti acizi graşi esențiali sunt precursorii unor substanțe (eicosanoizi sau eicosanoide) care sunt mediatori chimici asemănători hormonilor şi reglatori majori ai multor funcții tisulare şi celulare (ei sunt precursori ai prostaglandinelor, leucotrienelor şi tromboxanilor).

Conținutul optim de acizi graşi polinesaturați (PUFA) şi de metaboliți cu lanț lung ai acestora (LC-PUFA), prezenți în LM, îi conferă acestuia rol unic în ameliorarea funcției neurologice şi vizuale.

Lipidele reprezintă cca. 40% din sporul ponderal al sugarului 0-4 luni, proteinele cca. 11% şi apa cca. 45% (între 2 şi 3 ani lipidele reprezintă doar 3%, proteinele 21% şi apa 68%).

Trebuie mereu avut în vedere faptul că marile nevoi nutritive pentru creştere şi dezvoltare (C. şi D.) fac sugarul mic deosebit de vulnerabil la subnutriție.

– *Proteinele LM* sunt – şi ele – în cantitate ideală pentru C. şi D. În plus, cca. 50% dintre AA laptele uman sunt AA esențiali, aflați în proporțiile optime (între ei) pentru C. şi D.

Prezența lactoferinei, a taurinei, a glutaminei, a cazeinei de tip beta, a raportului lactoser/cazeină de 60/40 în laptele matur (chiar 90/10 în colostru) ş.a., îi conferă LM calități unice şi inegalabile.

– *Glucidele LM* sunt reprezentate preponderent de lactoză (care furnizează aproape 40% din totalul energetic al acestuia). Lactoza şi oligozaharidele LM permit dezvoltarea florei colice tipice a sugarului alimentat natural: *Lactobacillus biffidus*, floră care-i conferă certe avantaje imunologice şi protectoare.

– *Conținutul mineral* al LM este reprezentat de o sarcină osmolară de 98 mOsm/l (325 în laptele de vacă!), cu un raport Ca/P (2/1) ideal, cu un excelent coeficient de absorbție a fierului (> 50%), cu calități optime de minerale şi oligoelemente (zinc, cupru, seleniu, cobalt etc.).

– *Conținutul vitaminic* al LM este şi el adecvat nevoilor sugarului.

Alte calități ale LM:

– totdeauna proaspăt şi la îndemână (imediat accesibil);
– nu implică pregătiri speciale (igiena sânului este suficientă);
– temperatură ideală;
– aseptic (lipsit de microbi);
– nu determină alergie sau intoleranțe;
– distribuție energetică optimă (lipidele furnizează cca. 55% din totalul caloric, glucidele cca. 38% şi proteinele doar 7%.

LM este cel mai frapant exemplu de transfer eficient de **imunitate** de la mamă la copil (anticorpi de tip IgA – secretorie, proteine bacteriostatice, ca lactoferina, complement, lactoperoxidază, celule vii etc.) şi de protecție împotriva multor antigene alimentare (rol antialergic). Un exemplu care ilustrează inegalabilul rol imunologic al LM: adultul produce zilnic cca. 3 g anticorpi de tip IgA – secretor iar în primele zile de lactație, colostrul oferă copilului 5-15 g/l de astfel de anticorpi!

NB: Trebuie avut în vedere că o serie de substanțe pot trece în laptele matern uman şi pot exercita efecte novice asupra copilului (alcool, nicotină, cafeină, barbiturice, indometacin etc.). În plus, trebuie subliniat că sunt extrem de puține contraindicațiile absolute (permanente) ale alăptării, din partea copilului (galactozemia), cele din partea mamei incluzând o serie de boli grave (TBC pulmonară activă, septicemie, neoplazii ş.a.).

Compoziția LM variază de la o femeie la alta, de la o zi la alta, de la un moment la altul al zilei şi chiar în cursul aceluiaşi supt.

2. Dezvoltarea neuropsihică a copilului este superioară la sugarul alimentat natural. Studii convingătoare subliniază:

– inteligență superioară (scoruri cognitive mai bune);

– potențiale vizuale evocate net superioare (activitate vizuală mai mare);

3. Legătura afectivă cu mama, creată în timpul alăptării, este o legătură trainică şi durabilă, care pare a avea consecințe la mare distanță.

4. Morbiditatea copilului alăptat la sân este influențată benefic (studiile care atestă acest lucru sunt tot mai numeroase):

– riscuri incomparabil mai mici de malnutriție, boli diareice acute, de parazitoze intestinale, afecțiuni dentare (malocluzii, carii, paradontoză);

– incidență cu > 50% mai redusă a proceselor maligne la vârsta de 0-16 ani;

– patologie respiratorie (şi ORL) mai rară şi mai puțin gravă;

– astm bronşic şi diverse alergii – mult mai rare şi în forme mai uşoare;

– riscul de diabet zaharat şi de moarte subită la sugar: de 2-3 ori mai mic;

– infecții urinare de cinci ori mai rare în primele şase luni de viață;

– la fel xeroftalmia şi alte perturbări vizuale.

În prezent se vorbeşte despre posibilul rol protector al alimentației naturale față de HTA şi ateromatoză.

II. AVANTEJELE PENTRU MAMĂ sunt şi ele notate pe mai multe planuri:

1. Afectiv (psihoemoțional): contactul fizic nemijlocit („piele pe piele"), prin reacțiile emoționale pozitive generate, are efecte benefice (pe lângă cele asupra copilului) şi asupra mamei, diminuând riscul de abuz, neglijare sau maltratare a copilului, ca şi al stărilor depresive postpartum.

2. Efectele contraceptive ale alăptării ating un nivel de protecție de 98% în primele 6 luni de alăptare, spațierea sarcinilor având efecte benefice asupra sănătății reproductive a mamei. Condiția este alăptarea ritmică („la cerere").

3. Sănătatea **mamei** este influențată benefic de alăptare: risc de cancer la sân premenopauzal redus cu 50%, iar de ovar cu cca. 33%, osteoporoză apare cu o incidență de peste 50% mai mică (riscul este chiar cu 75% mai mic dacă durata alăptării a fost de > 9 luni); riscuri mai mici de mastită ş.a.

III. AVANTAJELE PENTRU FAMILIE:

– sugarul care se dezvoltă armonios este de cele mai multe ori o punte afectivă pentru familie;

– avantaje economice incontestabile (evitarea costurilor ridicate ale alimentației artificiale, a grijilor şi irosirii timpului şi a energiei termice);

– mai puține vizite la medic (mai puține îmbolnăviri şi tratamente);

– confort (nu sunt necesare manevre de pregătire, sterilizare etc.).

Aceste avantaje pot fi cruciale în situații extreme (război, calamități etc.), când sugarul alimentat artificial poate fi sever handicapat (imposibilitatea procurării, pregătirii, sterilizării laptelui etc.).

IV. AVANTAJELE PENTRU SOCIETATE. Copiii sănătoşi şi optim dezvoltați înseamnă viitorul asigurat al societății. O societate în care – prin absurd – nici un sugar nu ar fi alimentat natural, ar trebui fie să importe preparatele necesare, fie să asigure producerea lor (costuri, tehnologie, transport etc.). În plus, se adaugă costurile (materiale şi multe altele) incomparabil mai mari la sugarii alimentați artificial (morbiditate şi mortalitate mai mari), precum şi cele – deocamdată doar întrevăzute – legate de tulburările de comportament şi de afectivitate generate de privarea de lapte matern (alăptare).

V. AVANTAJELE PENTRU MEDIU implică poluare mai redusă (nu sunt necesare ambalaje, detergenți etc.).

În aceste condiții (şi datele care atestă superioritatea absolută a alimentației naturale sunt cu mult mai numeroase) apare absolut inacceptabilă renunțarea intempestivă, nejustificată, la alăptare (studii din diverse țări, inclusiv România, arată că în cca. 40% dintre cazuri, această **catastrofă** este generată de sfatul unui lucrător din domeniul medicosanitar).

Trebuie amintită aserțiunea unui cercetător (P. M. DUNN, 1980) care nota: „declinul alimentației la sân reprezintă unicul sau cel mai important EŞEC BIOLOGIC ŞI MEDICAL din istoria speciei umane!". În țările evoluate s-a revenit spectaculos la alimentația naturală, modalitatea milenară de hrănire a „puiului de om".

În pofida multor mituri, în acest domeniu, aproape toate mamele pot produce suficient lapte pentru alimentația sugarului, cu condiția ca acesta să sugă eficient, „la cerere" (există o relație directă între cantitatea de lapte matern suptă şi cea produsă).

Factorii care influențează benefic cantitatea de lapte matern sunt:
- punerea precoce a copilului la sân (în primele 30 minute după naştere);
- suptul frecvent („la cerere"), în mod normal cei mai mulți sugari cer 10-15 supturi pe zi;
- tehnică a alăptării corectă;
- starea psihică a mamei (calm, armonie, încredere, satisfacție);
- excluderea suzetei, tetinei, apei, ceaiului, sucurilor etc., în primele 4-6 luni de viață (când sugarul trebuie alimentat EXCLUSIV la sân).

Promovarea alimentației naturale impune eforturi susținute pentru a întări „cultura alăptării" şi a o apăra de „cultura alimentației cu biberonul"!

Legat de „mituri", se impune a se preciza că doar două sunt semnele care pot atesta o insuficientă cantitate de LM:

1. curbă ponderală nesatisfăcătoare, dar în condițiile: – fie sugar aflat încă sub greutatea de la naştere la vârsta de > 2 săptămâni; fie spor ponderal < 500 g/lună în primele 6 luni sau < de 250 g la 2 cântăriri spațiate de minimum două săptămâni şi
2. oligurie (< 5 micțiuni/zi), cu urine foarte concentrate şi puternic mirositoare.

Celelalte semne invocate în acest sens („lapte prea slab sau prea gras", „albastru", sugar care țipă, este agitat sau nu pare satisfăcut după supt, „proba suptului" ş.a.) nu au nici o valoare practică.

În concluzie, trei sunt elementele fundamentale legate de alimentația naturală:
- indicația ei absolută în – practic – toate cazurile;
- respectarea principiului suptului „la cerere" (orariile arbitrare nu făceau decât să probeze ignoranța în domeniu) şi
- durata optimă: 4 – 6 luni (ca alimentație exclusivă la sân) şi întărcare după vârsta de 2 ani!

Studii de biologie comparată demonstrează că primatele mari îşi alăptează puii până la vârsta care ar corespunde la copil cu vârsta de 4-6 ani!

În încheiere, un argument indirect care subliniază superioritatea absolut şi inegalabilă a LM: toate progresele (uriaşe!) făcute de industria producătoare de preparate dietetice (formule) pentru sugari (progrese care au salvat – incontestabil! – milioane de vieți, ale celor care nu puteau beneficia de acest „dar al naturii" care este LM) au fost – de fapt – realizarea unei compoziții tot mai apropiate de cea a laptelui uman. LM nu poate fi niciodată egalat ca aliment „viu", imunoactiv, biodisponibil, creator de inefabile legături psihoafective, cu o compoziție care diferă net la începutul unui supt față de sfârşitul lui, deci în decurs de numai 10-20 minute!

2.2. MEDICAMENTELE ŞI ALIMENTAȚIA NATURALĂ

(A. Georgescu, I. Ardeleanu)

1. **Medicamente contraindicate** (efecte adverse serioase descrise sau anticipate pe baze teoretice)

Amfetamine	Doxepin	Metilamfetamină
Antineoplazice	Doxorubicină	Metotrexat
Aur (săruri de)	Ergotamină	Nicotină (fumatul!)
Bromocriptină	Estrogeni (în doze mari)	Phencyclidină
Ciclofosfamidă	Heroină	Phenindione
Ciclosporină	Imunosupresive	Radiofarmaceutice (izotopi radioactivi de cupru, iod, technețiu ş.a.)
Cimetidină	Indometacină	Tetracicline
Clemastină (antihistaminic)	Ioduri	Tiouracil
Cloramfenicol	Litium	Vitamina A+D în doze mari
Cocaină	Meprobamat	
Dietilstilbestrol	Methimazole	

2. **Medicamente de evitat sau de administrat cu mare prudență** (în condițiile în care mama şi copilul pot fi monitorizați)

Amiodarone	Cascara (purgativ antrachinonic)	Hipoglicemiante orale
Anthroquinone (laxativ)	Danthron (purgativ antrachinonic)	Metoclopramid
Anticoncepționale orale	Diazepam	Metronidazol
Antimitotice	Dihydrotachysterol	Narcotice
Atropină	Disopiramidă	Paracetamol în doze mari
Barbiturice	Estrogeni asociați cu progestogeni	Primidone
Benzodiazepine în doze mari (echivalente cu peste 10 mg diazepam/zi)	Etanol	Psihotrope
Bromuri	Fenitoin	Rezerpină
Cafeină	Fenobarbital	Salicilați (aspirină, etc)
Calciferol	Fenotiazine în doze mari	Sulfasalazină

NB: Efecte adverse minore pot fi anticipate pe baze teoretice în cazul: acidului nalidixic, aminofilinei, aminoglicozidelor, antihistaminicelor, antiulceroaselor (antagonişti ai hidrogenului), carbamazepinei, carbimazolului, cotrimoxazolului, izoniazidei, ketoconazolului, propilthiouracilului.

3. Medicamente care pot diminua (suprima) lactaţia: diuretice, estrogeni plus progesteron p.o.

4. Medicamente probabil "sigure", dar care trebuie administrate cu prudenţă

Acetaminofen	Bishydroxicumarina	Methadone
Acyclovir	Clorpromazina	Miorelaxante
Aldomet	Codeina	Prednison
Anestezice	Digoxina	Propranolol
Antibiotice (afară de cele contraindicate)	Dilantin	Propylthiouracil
Antiepileptice	Diuretice (pot diminua sau chiar suprima secreţia lactată)	Quinolone
Antihipertensive	Fluoxetine	Sedative
Antihistaminice	Furosemid	Teofilină
Antiinflamatoare nesteroidice (afară de cele incluse în alte grupe)	Haloperidol	Vitamine în doze excesive
Antitiroidiene (afară de methimazole care este contraindicat)	Hidralazină	Warfarină

5. Medicamente care nu pot fi clasificate drept "sigure" din cauza informaţiilor insuficiente

Antidepresive triciclice	Corticosteroizii în doze mari	Propantheline
Antihelmintice	Ethambutol	Salbutamol p.o.
Antiaritmice	Inhibitori ai MAO	Sulfonamide
Antimalarice	Loperamide	
Clonidina	Nicoumalone	

6. Medicamente "sigure" care pot fi administrate mamei care alăpteaza deoarece fie nu se excretă în laptele uman, fie nu se absorb de către sugar, fie realizează la acesta niveluri foarte scăzute, fără efecte aparente.

Acid folic	Ergometrină	Nitrofurantoin
Acid mefenamic	Eritromicină	Peniciline
Antiacide	Fenotiazine în doze mici	Progestogen
Antiemetice	Fier	Remedii homeopatice
Antifungice (afară de Ketoconazole)	Heparină	Rifampicină
Benzodiazepine în doze mici (echivalent cu < 10 mg/zi Diazepam)	Ibuprofen	Sucralfate
Beta-agonişti inhalatorii	Imunoglobuline anti-D	Tiroxină
Beta-blocanţi	Insulină	Topice (medicamente cu aplicare locală)
Beta-isacodyl	Kaolin (produşi pe bază de)	Valproat
Cefalosporine	Ketoprofen	Vaccinuri (omorâte ca cel anti-tifoidic sau vii, atenuate, ca cel antirubeolic)
Corticosteroizi inhalatorii în doze mici	Methyl-dopa	Vitamine (B, C, A+D în doze mici)
Cromoglicat	Naproxen	

Bibliografie selectivă

1. American Academy of Pediatric Committee on Drugs: *The transfer of drugs and other chemicals into human milk.* Pediatrcs 2001; 108: p. 776 – 789.
2. STOLL, B.J.; KLIEGMAN, R.M. – *The Newborn Infant* in „Nelson – Textbook of Pediatrics" 17th Ed., Behrman, R.E.; Kliegman, R.M.; Jenson H.B. (Edts.) W.B. Saunders Co., 2004, p.530.
3. NICOLL, A.; WILLIAMS, A: - *Breast feeding.* Arch. Dis. Child. 2002; 87: p. 91 – 92.
4. WILSON, J.T.; et al. – *Drug excretion in human milk.* Clin. Pharmacokinetics, 1980; 5: p. 1 - 66

2.3. ALIMENTAȚIA ARTIFICIALĂ ȘI DIVERSIFICATĂ

(G. Oproiu)

2.3.1. Alimentația artificială

Când alimentația naturală este (din motivele expuse) imposibilă, sugarul va trebui să primească laptele unei alte specii, în speță lapte de vacă (LV), cu toate neajunsurile lui care, sintetizate, constau în:

1. cantitate de proteine de trei ori mai mare decât în laptele uman (LU: 34 g/l față de 9-10 g/l), necesitând transformarea hepatică în uree, glucoză, acizi, ceea ce determină:
   - suprasolicitarea hepatică cu hipertrofie;
   - hiperamoniemie;
   - acidoză metabolică;
   - deshidratare hipertonă (toate mai frecvente la nou-născut și sugarul mic).
2. încărcătură osmotică mare (proteine + săruri minerale: SM) cu suprasolicitare renală.
3. cantitate mică de hidrocarbonate (HC): 48 față de 70 g/l, necesitând suplimentare cu zahăr 5%, cu următoarele consecințe:
   - dezvoltarea gustului pentru dulce (LU este un lapte „puțin dulce"), favorizarea cariilor dentare;
   - stimularea adipocitelor (obezitate).

Pentru toate aceste motive s-au impus corecții reprezentate de procedee casnice (LV, lapte praf – LP – convențional) sau industriale (larga gamă a substitutelor de LU). Procedeele casnice vizează: scăderea concentrației de proteine prin adaos de mucilagiu de orez (2-3%) și creșterea conținutului glucidic prin suplimentarea cu zahăr 5%. Astfel, se respectă principiul (susținut de unii autori) al celor doi HC. Rolul acestora este corectarea surplusului proteic și de săruri minerale pe de o parte și de echilibrare a valorii calorice pe de altă parte (650 Kcal/l LV față de aproximativ 680 Kcal/l LU).

Asocierea celor 2 hidrați de carbon oferă în plus și alte avantaje: raport optim calorii/proteine, digestia cazeinei (LV = lapte cazeinos), reducerea alcalinității mediului intestinal care favorizează multiplicarea florei microbiene patogene – *Esterichia coli* – (hidroliza lactozei din beta lactoză în alfa lactoză este rapidă în LV nemodificat, ducând la inhibarea florei bifidogene și creșterea florei patologice).

Date sumare despre principiile nutritive din LV:

Proteinele (P) sunt constituite preponderent din cazeină (lactoser/C = 20/80). În LV, cazeina precipită sub acțiunea pH-ului gastric în flocoane mari, greu digerabile, impunând în locul orarului lax (la cerere) din alimentația naturală, un orar rigid, cu păstrarea unui interval de minimum trei ore între supturi.

În plus, P din LV conțin în cantitate mare o fracțiune denumită betalactoglobulină (alergizantă), absentă complet în laptele uman și responsabilă de o patologie complexă, cu implicații: respiratorii (rinite – bronșiolite – astm bronșic); digestive (diarei acute sau trenante, hemoragii intestinale oculte, explicând anemia constantă a sugarului alimentat cu LV), imunologice: trombocitopenie, hemosideroză pulmonară (sindrom Heiner); sindromul morții subite (alături de alți factori: hiatus imunologic etc.); dermatite eczematiforme, colici abdominale (existența în LU a unor anticorpi specifici IgAs contra proteinelor din LV: Linberg 1978).

Imunoglobinele, considerate o adevărată armată invizibilă de apărare antiinfecțioasă, se găsesc în cantitate mică în LV, fiind distruse prin fierbere sau prin acțiunea enzimelor proteolitice în procesul de digestie.

În plus, proteinele rămase nedigerate în procesul de digestie favorizează dezvoltarea florei de putrefacție, foarte bogată în *E. coli*, explicând frecvența crescută a bolilor diareice la sugarul alimentat cu LV.

Lipidele se află în cantitate sensibil egală (37 g/l în LV, respectiv 35 g/l în LU), dar cu structură net diferită prin proporția mare a acizilor grași saturați (AGS 65/AGNS 35), iritanți pentru mucoasa digestivă și cholatori de calciu (explică frecvența crescută a rahitismului la sugarul alimentat cu LV).

În compoziția lipidelor intră și acidul linoleic, acid gras esențial cu rol în formarea acidului arahidonic (maturează SNC), în accelerarea procesului de creștere etc. În LV proporția acidului linoleic este de 5 ori mai mică față de LU.

Glucidele (hidrocarbonatele) din LV sunt: în cantitate mică (48 g/l față de 70 g/l în LU) și sunt reprezentate numai de lactoză (degradarea lentă a acesteia explicând întârzierea mielinizării SNC).

Sărurile minerale (SM) sunt în LV în cantitate de 3 ori mai mare (7 g/l față de 2 g/l în LU). Alături de proteine, ele contribuie la creșterea osmolarității, tradusă la sugar prin nevoi crescute de apă, interpretată greșit de mamă care încearcă să-i potolească setea tot cu lapte (închide cercul vicios), depășind funcțiile renale neperformante la sugarul mic. Rolul nociv al SM revine în primul rând Na care pune temelia HTA observată la adultul alimentat în primele luni cu LV. Calciul (Ca) și fosforul (P), deși sunt în cantitate mare (1 250/960) determină un raport inadecvat (1,2) cu limitarea absorbției Ca, explicând alături de ceilalți factori, instalarea precoce a rahitismului carențial. Cantitatea crescută de P, favorizată de capacitatea renală limitată, este factor de risc pentru tetania neonatală (convulsii). Fe (fierul), deși este în cantitate aproximativ egală cu LU (0,5 mg/l), are o absorbție redusă (5-10%) datorită excesului

de proteine. Zincul este în cantitate similară (2 mg/l) dar are biodisponibilitate redusă, explicând acrodermatita enteropatică (condiționată genetic).

Vitaminele sunt bine reprezentate în LV, cu excepția vitaminei D (aproximativ 14 UI/l, nevoia zilnică a copilului fiind de 500-1 000 UI/l), a vitaminei C (distrusă parțial prin fierbere) și a vitaminei E (responsabilă de hemoliză).

Ca o sinteză, multiplele dezavantaje ale LV sunt: alergia la laptele de vacă cu manifestările enumerate, creșterea incidenței TBC cu poartă de intrare digestivă, care apare în consumul de LV nefiert sau insuficient fiert, leucemia cu virus bovin, incidența mai mare a delicvenței juvenile și schizofreniei [peptidă în cazeina LV similară cu factorul de inhibiție melanocitar, cu rol în activitatea dopaminergică a SNC (SCHAUSS, Microft)].

Din aceste considerente, Comitetul de Nutriție al ACADEMIEI AMERICANE DE PEDIATRIE recomandă LV după vârsta de un an.

În cazuri de necesitate impuse de: situație socio-economică precară, imposibilitatea alăptării la sân, insuficiența laptelui matern (modelul tradițional de alimentație din țara noastră), se va recurge fie la laptele praf convențional (standard), fie la LV ca atare (de evitat în primele 6 luni). LP convențional va fi recomandat în următoarele concentrații: 8% la nou-născut, 10% la 1-4 luni, integral (12-14%) de la 4 luni și 6 000 g. Acest lapte va fi preparat întotdeauna (după vârsta de 2 săptămâni, interval în care se va folosi apă fiartă) cu mucilagiu de orez (MO) 2-3% + 5% zahăr (Z). LV folosit ca atare va fi supus unui proces de diluție cu MO 2% și îndulcire cu 5% Z, astfel:

– 2/3 pentru NN (niciodată 1!);

– 3/4 pentru 1-4 luni; integral (nediluat) după 4 luni și 6 000 g.

Este recomandat ca atât laptele praf (standard) reconstituit, cât și laptele de vacă diluat, să nu depășească 750-800 ml/24 h, cu păstrarea unui interval de 3-4 ore între supturi și a unei pauze de noapte mai lungi. Va fi administrat în 6-7 mese în prima lună, 6 mese/zi la 2-3 luni (sub 5 000 g) și 5 mese după vârsta de 4 luni.

Din fericire, în prezent există o gamă largă de formule de lapte, numite și substitute de lapte matern care ating perfecțiunea fără să egaleze fluidul viu care este laptele matern. Pentru că perfecțiunea costă, toate aceste substitute de lapte au preț ridicat, greu accesibil încă, dar nu în măsura în care să nu insistăm pentru administrarea lor cel puțin în primele 6 luni de viață, la copilul în imposibilitatea de a primi LU.

Didactic, formulele de lapte se clasifică în:

I – Formule de start sau de primă vârstă, recomandate sugarilor sănătoși de la naștere la 4-6 luni.

II – Formule de continuare (vârsta a II-a) de la 4-6 luni până la un an, date în paralel cu alimentația diversificată.

III – Formule speciale („lăpturi-medicament").

IV – Formule pentru prematuri.

Toate sunt instant și nu au nevoie de adaosuri (MO, zahăr etc.). În funcție de vârstă, formulele de lapte au: conținut de proteine adaptat nevoilor nutriționale, au adaos de AA esențiali, au osmolaritate scăzută prin extragerea unei cantități de SM, lipidele sunt înlocuite parțial sau total cu uleiuri vegetale (floarea soarelui, porumb, soia, cocos) mai ușor digerabile.

În mare, formulele de vârsta I se clasifică în: formule adaptate (impropriu denumite umanizate sau maternizate) și formule parțial adaptate. Ele se deosebesc prin două trăsături: cele adaptate au ca hidrocarbonat exclusiv lactoza, iar cele parțial adaptate: lactoză, glucoză, zahăr, polizaharide (amidon sau dextrinmaltoză).

Produsele adaptate au raportul ALBUMINĂ/CAZEINĂ 60/40 deci sunt mai ușor digerabile dar, în același timp, sunt mai alergice pentru că au un conținut mai crescut de betalactoglobulină. Acest lucru îl face de evitat în alimentația copiilor alergici. Formulele de lapte se vor da la cerere, nedepășind 1 l/zi. Vor fi preferate cele cu conținut de Fe între 0,8-1,2 mg/l. Formulele cu conținut scăzut de vitamina C pot fi suplimentate eventual cu 30-50 ml suc de fructe.

Formulele de vârsta a II-a au o compoziție intermediară între L adaptat și LV și vor fi oferite în cantitate minimă de 500 ml/zi (fiind date în paralel cu alimentația diversificată).

Toate poartă inscripționată cifra 2. Cele care nu au nici o inscripție (1 sau 2) pot fi oferite de la naștere până la vârsta de un an.

Formulele speciale sau lăpturile-medicament suferă transformări care le fac utile în diverse afecțiuni: cu lactoză puțină pentru realimentarea bolilor diareice severe sau distrofii avansate, formulele pe bază de soia sunt destinate sugarilor cu alergie la laptele de vacă, formulele fără fenilalanină sunt indicate pentru sugarii cu fenilcetonurie etc.

Pentru prematurii la care imaturitatea hepatică și renală cere modificări structurale deosebite, lăpturile sunt într-o gamă largă, recunoscute după adăugarea la inscripționarea a unui O sau PRE (Humana O, Preaptamil, Prematil, Alprem).

Deși toate formulele sunt lăpturi net superioare din punct de vedere al respectării principiilor nutritive, ele sunt alternative artificiale, inerte, care nu pot oferi imunoglobulinele și alți factori necesari apărării antiinfecțioase; se supun riscului de contaminare, au concentrație de macromolecule asemănătoare LU dar de microelemente greu de egalat (vezi multiple produse pentru prematuri).

Practica alimentației artificiale: se folosesc biberoane, preferabil de sticlă, ușor sterilizate la cald sau rece, tetine cu orificiu adaptat (curgerea picătură cu picătură), se prepară instant și se pot ține la frigider 24 ore în biberoane etanșe, folosesc ca lichid de diluție apă

fiartă şi răcită la 50-60°, concentraţia este de 4,5-5 g la 30 ml de apă (3 măsuri la 90 ml pentru o concentraţie de 13-15%).

Alimentaţia artificială va fi suplimentată cu vitamina K (la naştere), vitamina D, fier, eventual fluor. Laptele de capră, bivoliţă, oaie sunt improprii sugarului (ex. L de capră determină o anemie severă prin cantitatea scăzută de acid folic).

2.3.2. Alimentaţia diversificată

Alimentaţia diversificată înseamnă trecerea de la o alimentaţie predominant (exclusiv) lactată la alimentaţia consistentă. În accepţiunea recentă, termenul este înlocuit cu „alimentaţie complementară", care poate fi făcută cu alimente tranziţionale adaptate vârstei şi echipamentului enzimatic, fie cu alimentele folosite în alimentaţia adulţilor.

Momentul diversificării diferă în funcţie de laptele primit de sugar şi este la: 5-6 luni pentru sugarul alimentat la sân sau cu formule de lapte, 4-4½ luni pentru cel alimentat cu LP standard sau LV.

Conceptul diversificării precoce, în jurul vârstei de 3 luni, şi-a pierdut atuurile prin studiile care au evidenţiat ineficienţa echipamentului enzimatic (amilază pancreatică) implicat în procesul de digestie şi existenţa reflexului de protruzie caracteristic vârstei, care împiedică alimentarea cu linguriţa.

Condiţii de diversificare:

- sugar perfect sănătos, introducere progresivă mai lentă (5-7 zile) pentru sugarul diversificat la 4-4½ luni şi mai rapidă la cel diversificat peste vârsta de 5 luni, folosirea linguriţei pentru alimentele solide, pregătind astfel sugarul pentru etapa superioară, evitarea introducerii a două alimente noi în aceeaşi zi, evitarea folosirii înaintea vârstei de 6-8 luni a făinurilor cu gluten (grâu, orz, secară), în favoarea celor fără gluten (făină de porumb, orez). Se evită astfel manifestările precoce ale celiachiei, boală condiţionată genetic.
- alimentul nou introdus va fi propus şi nu impus (evită anorexia psihogenă).

Alimentele folosite în diversificare vor fi alese în funcţie de starea de nutriţie a sugarului.

a) Pentru sugarul eutrofic: piure de fructe: mere, suc de portocale, piersică, completat cu 1-2 linguriţe BV sau făină cu gluten după vârsta de 6-8 luni, banane, kiwi după vârsta de 9 luni, piure de legume (morcov, cartof, păstârnac, dovlecel, spanac, ardei gras, fasole verde, salată verde, roşie, albitură, mărar, pătrunjel).

Sunt evitate: zmeura, căpşunele, fragii (datorită potenţialului lor alergizant), perele, prunele, pepenele, cireşele (risc de diaree).

I se va creşte valoarea calorică prin adaosul de unt sau lapte.

b) Alimentaţia sugarilor cu stare de nutriţie deficitară va fi diversificată cu un făinos cu lapte (făină de orez) cu valoare energetică crescută sau – ideal – cu cereale fortificate cu fier.

- Carnea (vită, pasăre) va fi introdusă la sugarii diversificaţi la 4-4½ luni încă de la început (sursă de proteine şi fier) de 3-4 ori/săpt., iniţial 30-40 g/zi. La 8-9 luni poate fi oferită şi ciorba de perişoare.
- Ficatul de pasăre se poate introduce la 6 luni cu prudenţă datorită faptului că fiind principala barieră de detoxifiere există riscul unor contaminări.
- Peşte alb, proaspăt se dă în jurul vârstei de un an.
- Gălbenuşul de ou, fiert tare, se introduce după vârsta de 5 luni, progresiv.
- Albuşul se va da după vârsta de un an (potenţial alergic!).
- Brânza de vaci va fi oferită la 4-5 luni în combinaţie cu orezul pasat pentru sugarii distrofici sau cu piure de legume.
- După 8-9 luni pot fi oferite cu mămăliguţă şi câteva linguriţe de smântână.
- Iaurtul (de preferat preparat în casă) se poate da după vârsta de 7 luni, cu biscuiţi şi 5% zahăr (se evită iaurturile cu fructe din comerţ!).

Introducerea alimentelor noi va fi adaptată preferinţelor fiecărui copil.

Se vor evita compromisurile pentru modificarea gustului (zahăr în piureul de legume!).

Iniţial, mesele de diversificare până la acceptarea totală vor fi suplimentate cu laptele primit anterior.

Alimentele pentru sugari nu se vor săra (sare, Delikat, Vegeta etc.) şi vor fi pasate până la apariţia dinţilor şi apoi triturate.

De evitat: dulciurile concentrate la sugar şi copilul sub trei ani, băuturi răcoritoare şi băuturi cu arome de fructe din comerţ, rântaşuri, sosuri grase, condimentate, alimente care provoacă aspiraţia (alune, seminţe, boabe de porumb, bomboane, floricele, pufuleţi), alimente alergizante: ciocolată, cacao, fructele menţionate. Mierea de albine va fi evitată sub un an (risc de contaminare cu *Clostridium botulinicum*).

Preparatele industriale („papele") pentru sugar au: preţ ridicat, sunt instant, au compoziţia standardizată după criterii internaţionale, securizare toxică, bacteriologică, şi trebuie folosite în decurs de 24 ore de la deschidere.

Se va încuraja autoalimentaţia de la vârsta de 7-8 luni (experienţa în dezvoltarea propriului „eu").

Mama va fi pregătită psihologic pentru momentul diversificării, etapă uneori dificilă, dragostea ei manifestându-se cu răbdare, dar şi fermitate.

Se vor urmări curbele de creştere, starea generală, aspectul scaunelor.

3. MALNUTRIȚIA PROTEIN-CALORICĂ

(I. Anca, O. Racoviţan, E. Tomescu)

ASPECTE GENERALE

Prin implicaţiile multiple de ordin medical şi psiho-social, tulburările cronice de nutriţie ale sugarului mic reprezintă o problemă majoră de sănătate publică.

Malnutriţia reprezintă una dintre cauzele majore de morbiditate şi mortalitate în ţările cu nivel economic scăzut; numărul copiilor subnutriţi ce mor anual înaintea vârstei şcolare este estimat la cel puţin 14 milioane. În România, malnutriţia încă reprezintă o problemă gravă, cauza ei principală fiind subdezvoltarea socială, nivelul socio-economic scăzut şi, într-un număr mai mic de cazuri, bolile cronice ce asociază afectarea stării nutriţionale (SIDA, boli digestive cronice, prematuritatea, neoplaziile) sau unele situaţii specifice (familii dezorganizate, copii abandonaţi, nelegitimi, maltrataţi, dependenţe ale părinţilor de alcool sau droguri). Vârsta mică de instalare a malnutriţiei la copiii din România reprezintă o caracteristică importantă ce determină un prognostic nefavorabil, prin perturbările precoce ale creşterii cu efect asupra dezvoltării somatice şi neuropsihice la vârsta adultă.

Definiţie. Nu există încă un consens general asupra terminologiei cronice de nutriţie ale sugarului şi copilului mic.

Prin *tulburare cronică de nutriţie* se înţelege încetinirea sau oprirea creşterii pe o perioadă mai mare de o lună, cu o abatere de două deviaţii standard faţă de normalul vârstei sau cu o deficienţă mai mare de 10% faţă de valorile medii pentru vârstă.

Termenul de distrofie[1], prima oară utilizat de autorii francezi, a fost folosit mult timp şi în România. La ora actuală, termenul unanim acceptat este acela de **malnutriţie**, introdus în practica pediatrică de autorii anglo-saxoni.

OMS desemnează principalele forme clinico-etiologice de malnutriţie cronică:

1. Malnutriţie protein-calorică (MPC);

[1] Distrofie (dis-trophie) – stare de nutriţie necorespunzătoare, malnutriţie (malnutriţie – nutriţie incorectă). Ambii termeni sunt imprecişi deoarece în practică sunt utilizaţi pentru a defini o stare de nutriţie deficitară, dar de fapt etimologic, ei se referă şi la stările anormale de nutriţie în exces, obezitate spre exemplu.

2. Malnutriţie proteică (MP).

Noţiunea de distrofie este asimilată de unii autorii celei de malnutriţie protein-calorică (MPC) sau protein-energetică (MPE), termeni prin care OMS desemnează tulburările de tip carenţe nutriţionale, determinate de un aport alimentar insuficient caloric şi/sau proteic (malnutriţie protein-calorică, MPC) şi care figurează în clasificarea internaţională a bolilor.

Malnutriţia protein-energetică (MPE) reprezintă un deficit cronic de aport energetic şi/sau proteic, care determină în timp o stare de epuizare a ţesutului adipos şi a masei musculare ale corpului şi/sau limitări funcţionale, în scopul conservării funcţiilor vitale ale organismului (exemplu: reducerea activităţii spontane, reducerea mecanismelor de apărare antiinfecţioasă, întârzierea dezvoltării neuropshice şi alterarea comportamentului social, reducerea capacităţii de reproducere).

MPE poate fi primară şi secundară, acută sau cronică, reversibilă sau ireversibilă.

Malnutriţia primară este cauzată de un aport alimentar inadecvat pentru menţinerea stării de sănătate; ea rezultă din alterarea relaţiei mamă-copil, din carenţe educaţionale, sărăcie, diete alimentare restrictive şi tabu-uri alimentare (etnice, religioase).

Malnutriţia secundară este consecinţa unei condiţii patologice principale care fie împiedică aportul exogen al hranei şi utilizarea sa, fie creşte pierderile sau cererea de energie şi proteine, astfel încât factorii nutriţionali din dietă sunt insuficienţi pentru acoperirea necesităţilor metabolice crescute ale individului.

ETIOLOGIA MALNUTRIŢIEI

1. Carenţe alimentare

Cantitative	Calitative
Hipogalactie maternă	**Proteice**
Cantităţi prea mici în alimentaţia artificială sau mixtă	Dieta în exces/exclusiv cu făinoase
Alimentaţie hipocalorică – diluţii prea mari de lapte	Diversificare incorectă (fără carne, gălbenuş)
Anorexii psihogene	Regimuri vegetariene impuse de familie/religie
Anorexii secundare unor boli cronice severe	Carenţe proteice relative/pierderi excesive (enteropatii exsudative, sindrom nefrotic congenital, boala Leiner)
Discrepanţa aport/necesar crescut (hipercatabolism)	**Glucidice**
Tulburări de deglutiţie	Lapte de vacă neîndulcit
Vărsături recurente, persistente = reflux, regurgitaţii abundente	**Aminoacizi esenţiali**
Atrofii ale mucoasei intestinale	Ţări cu culturi agricole unilaterale (porumb, mei, maioc)
Sindroame de malabsorbţie	**Acizi graşi esenţiali**
	Carenţe selective din sindroamele de malabsorbţie (proteice, acizi graşi)
	Alimentaţie hiperproteică – opreşte creşterea

2. Boli infecţioase acute şi cronice

Infecţiile acute cu caracter recurent, dar mai ales cele cronice, influenţează prin multiple mecanisme (hipercatabolism asociat aportului scăzut: inapetenţă, vărsături, diaree, malabsorbţie) procesul normal de creştere.

3. Afecţiuni cronice neinfecţioase

- boli ereditare de metabolism;
- unele cromozomopatii;
- distrofiile musculare;
- encefalopatiile cronice infantile;
- bolile cronice cardiace, hepatice, pulmonare, renale.

4. Carenţe de îngrijire

La ora actuală, termenul de *hospitalism* este utilizat pentru a desemna efectele unei multitudini de factori nefavorabili dezvoltării normale a sugarului şi copilului. Aceşti factori sunt, în general, produşi de îngrijirea unui copil în afara mediului optim – familia.

- copil crescut în lipsa mamei;
- încălcarea regulilor fundamentale de alimentaţie corectă;
- mediul în care creşte copilul (familie sau nu) nefavorabil îngrijirii corecte;
- carenţe afective cronice.

APRECIEREA STĂRII DE NUTRIŢIE

Aprecierea stării de nutriţie se poate face pornind de la standardele de creştere determinate pentru copiii sănătoşi.

Metode de apreciere a stării de nutriţie:

1. *Curbele standard de creştere* ale taliei, greutăţii, perimetrului cranian în funcţie de vârstă şi sex. Deviaţiile standard (DS) sau percentilele desemnează abaterile de la valorile medii pentru populaţia standard. În practica medicală curentă se utilizează valorile standard calculate pe baza unor formule simple.

2. *Indicatorii antropometrici*

Gradul de severitate al malnutriţiei (bilanţul nutriţional) se apreciază folosindu-se mai multe criterii.

Indicele ponderal (IP)

$$IP = \frac{\textit{Greutatea reală a copilului}}{\textit{Greutatea ideală pentru vârstă (percentila 50)}}$$

După acest criteriu există trei grade de MPC:

- gradul I: IP = 0,89-0,76; deficitul ponderal este de 10-25%;
- gradul II: IP = 0,75-0,61; deficitul ponderal este de 25-40%;
- gradul III: IP = 0,60; deficitul ponderal este de peste 40%.

Indicele statural (IS)

$$IS = \frac{\textit{Talie reală}}{\textit{Talie corespunzătoare vârstei (percentila 50)}}$$

După acest criteriu există trei grade de MPC:

- gradul I = 90-95%;
- gradul II = 85-90%;
- gradul III = < 85%.

Indicele nutriţional (IN)

$$IN = \frac{\textit{Greutatea reală}}{\textit{Greutatea corespunzătoare vârstei (percentila 50)}}$$

După IN, malnutriţia se clasifică în trei grade:

- gradul I: IN = 0,89-0,81;
- gradul II: IN = 0,80-0,71;
- gradul III: IN = < 0,70.

Indicatorii utilizaţi în mod curent pentru stabilirea statusului nutriţional sunt **IS**, indicator al denutriţiei cronice şi **IN**, indicator al denutriţiei acute. Valorile scăzute ale ambilor indici denotă o asociere de subnutriţie cronică cu deficite nutriţionale curente.

3. *Alte metode antropometrice*

Perimetrul mediu al braţului, măsurat cu ajutorul unei bande metrice la jumătatea distanţei dintre acromion şi olecran, dă relaţii atât asupra dezvoltării ţesutului adipos, cât şi asupra masei musculare. Este recomandat ca unul dintre indicatorii cei mai sensibili ai stării de nutriţie după vârsta de 1 an. Perimetrul < 13 cm, la vârsta de peste un an, reprezintă un semn de malnutriţie.

Pliul cutanat tricipital se poate măsura cu ajutorul şublerului şi oferă informaţii asupra depozitelor adipoase.

Pliul cutanat subscapular este o determinare ce poate fi utilizată la sugar.

Toate aceste determinări sunt de mică importanţă în aprecierea stării de nutriţie deoarece pot da erori legate în special de stările de hiperhidratare sau de deshidratare, formele edematoase de malnutriţie, obezitate extremă, boli musculare sau neuromusculare severe.

Perimetrul cranian (PC) – circumferinţa frontoparietală, este un indicator esenţial al creşterii în primii trei ani de viaţă. În malnutriţie, rata de creştere a PC se reduce, în concordanţă cu limitarea sau oprirea creşterii în lungime.

În primul an de viaţă, calcularea PC se face după o formulă cu valoare orientativă:

$$PC\ (cm) = \frac{T\ (cm)}{2} + 10$$

Raportarea se face la curba de normalitate pentru vârsta corespunzătoare taliei copilului, calculându-se, în acelaşi timp, şi *raportul perimetru cranian/perimetru toracic*, supraunitar până la 1 an, subunitar după vârsta de 1 an.

Perimetrul toracic, mai puţin important în sine, se determină pentru valoarea diagnostică a raportului PC/PT. Determinarea se face la nivelul mameloanelor, în timpul unei pauze respiratorii.

FORMELE CLINICE DE MALNUTRIŢIE

În funcţie de severitatea carenţei proteice şi energetice, de vârsta la care s-a instalat, de durata carenţei, de cauzele şi circumstanţele producerii deficitului nutriţional, malnutriţia poate îmbrăca mai multe forme clinice:

1. Marasmul nutriţional;
2. Kwashiorkor;
3. Forme intermediare.

Marasmul nutriţional

Este consecinţa carenţei globale energetice şi proteice, vitaminice şi minerale, cu durată prelungită şi instalată la vârsta de sugar. Incidenţa maximă este între 6-18 luni.

Deficitul ponderal este sever, IP ≤ 0,60, cu pierdere mare a masei musculare şi a ţesutului adipos subcutanat.

Dacă deficitul nutriţional protein-caloric se prelungeşte, se asociază şi deficit important al creşterii staturale.

Nu sunt asociate edeme, hipoproteinemie sau hepatomegalie, aspectul bolnavilor fiind cu abdomen excavat, tegumente uscate cu elasticitate scăzută şi aspect de falduri fiind posibilă confuzia cu pliul cutanat leneş din deshidratare, facies cu aspect simian, bulă Bichat absentă, hipotonie musculară, copiii fiind apatici, iritabili, cu toleranţă redusă la frig, păr rar, uscat şi friabil, rezistenţă scăzută la infecţii, toleranţă digestivă scăzută. Formele severe se caracterizează prin metabolism de foame (hibernare) cu hipotermie, bradicardie, bradipnee, hiporeactivitate.

Răspunsul la tratament este în general slab în primele 3-4 luni.

Kwashiorkor

Reprezintă forma extremă şi tipică a malnutriţiei proteice, fiind consecinţa:

a) insuficienţei nutriţionale proteice prelungite;

b) infecţiilor acute recurente sau cronice la un copil cu marasm nutriţional preexistent.

Afectează în general sugarii mari şi copiii între 1-3 ani, fiind caracterizat prin deficit ponderal important, prezenţa edemelor[1], a hepatomegaliei

[1] Datorită edemelor, aspectul este de copii „grăsuţi"; prezenţa edemelor însă nu exclude posibilitatea asocierii deshidratărilor severe.

(infiltrare grasă), a modificărilor fanerelor[2] (hipercheratoză, atrofii ale părului şi unghiilor, depigmentări ale părului şi pielii cu aspect pelagroid), atrofii musculare, anorexie severă, apatie, hipotonie musculară (abdomen proeminent prin hipotonie musculară, hepatomegalie, distensia anselor intestinale), anemie hipocalcemică şi alte deficite minerale. Ca şi în marasm, rezistenţa scăzută la infecţii şi toleranţa digestivă scăzută favorizează episoade diareice frecvente.

Formele intermediare (Kwashiorkor marasmic)

Sunt reprezentate de forme de malnutriţie secundare unei asocieri a carenţei nutriţionale şi a infecţiilor recurente. Tabloul clinic constă din deficit ponderal şi al creşterii în lungime, edeme, hepatomegalie, modificări ale fanerelor similare celor din Kwashiorkor.

Alte forme particulare de malnutriţie

Distrofia de făinoase

Malnutriţie proteică indusă de dietele exclusive şi prelungite cu făinoase preparate în apă (griş, mucilagiu de orez, fiertură de orez, mălai, biscuiţi cu ceai, pâine cu ceai).

Distrofia laptelui de vacă

Rezultă dintr-o utilizare exclusivă a laptelui de vacă nemodificat[3] în alimentaţia sugarului, fiind consecinţa compoziţiei inadecvate a acestui lapte faţă de necesităţile sugarului: conţinutul mare în proteine şi lipide raportat la cantitatea relativ scăzută de lactoză, ceea ce determină oprirea creşterii şi perturbarea unor procese intestinale.

Malnutriţie edematoasă

Este asociată sindroamelor de malabsorbţie cronică din fibroza chistică de pancreas, celiachie.

Malnutriţie proteică

Apare în afecţiuni ce se însoţesc de pierderi proteice mari şi necompensate prin aport: enteropatii exsudative, sindrom nefrotic congenital, boala Leiner.

Distrofia de război

Este o formă de malnutriţie proteică asemănătoare kwashiorkorului, prima oară descrisă cu ocazia blocadei Leningradului.

DIAGNOSTICUL POZITIV AL MALNUTRIŢIEI

1) Date clinice:

a) *Inspecţia* evidenţiază aspectul de copil cu stare de nutriţie deficitară, modificările tegumentelor, diminuarea sau dispariţia ţesutului subcutanat, faciesul şi atitudinea generală.

[2] La rasa neagră, această formă de malnutriţie proteică duce la un aspect roşiatic al părului; denumirea de „kwasihiorkor" provine dintr-un dialect african şi înseamnă „păr roşu".

[3] Fără diluţia şi îndulcirea laptelui de vacă.

b) *Determinări antropometrice:* determinarea taliei şi a greutăţii sunt esenţiale pentru diagnostic şi încadrarea în gradul de severitate. Se calculează IP, IN, IS şi se trasează curba de creştere ponderală şi staturală. Subnutriţia prelungită în timp se manifestă şi prin afectarea curbei de creştere în lungime, iar reluarea sub tratament recuperator a creşterii taliei este dovada eficienţei măsurilor terapeutice.

2) Date etio-patogenice:

a) *Anamneza* poate evidenţia principalii factori determinanţi, începând cu datele amănunţite privind evoluţia pre- şi perinatală, condiţiile socio-economice şi de îngrijire, tipul alimentaţiei lactate, diversificarea (momentul, alimentele utilizate), apoi date privind comportamentul general şi alimentar al sugarului (dificultăţi în alimentare, vărsături, refuzul alimentaţiei), existenţa stărilor conflictuale în familie.

b) *Examenul obiectiv* complet va evidenţia şi unele elemente caracteristice pentru malnutriţie:

i) Tegumente cu leziuni sugestive pentru carenţe specifice nutriţionale;
ii) Edemele din carenţele proteice severe;
iii) Tonusul şi troficitatea musculară scăzute proporţional cu procesele de autofagie;
iv) Hepatomegalia secundară încărcării grase din carenţele proteice;
v) Hipotermie, bradicardie, bradipnee, semne ale adaptării organismului la metabolismul de foame din malnutriţiile severe;
vi) Regresul sau întârzierea performanţelor psiho-motorii paralel cu deteriorarea stării de nutriţie.

3) Alterări funcţionale

a) *Scăderea toleranţei digestive* prin atrofie a mucoasei intestinale, mai ales când se supraadugă şi infecţii enterale. Perturbările de tranzit (accelerarea tranzitului), chiar în lipsa unei infecţii digestive, sunt caracteristice sugarilor malnutriţi şi apar la administrarea dietei adecvate vârstei. În formele severe de malnutriţie apar reacţii paradoxale ce constau în scăderea ponderală la creşterea raţiei alimentare.

b) *Rezistenţa scăzută la infecţii* din malnutriţia severă realizează un cerc vicios de interfavorizare a infecţiilor recurente şi a MPC.

4) Examenele paraclinice sunt importante, mai ales sub aspectul diagnosticului etiopatogenic al MPC.

a) *Sindromul pluricarenţial biologic*: anemie, hipoproteinemie, hipoalbuminemie, scăderea factorilor de coagulare, hipolipemie, hipoglicemie, carenţe minerale.

b) *Bilanţul absorbţiei şi utilizării unor substanţe nutritive*: lipide, glucide, bilanţuri azotate.

c) *Markerii de inflamaţie.*

d) *Markerii infecţiilor* sau *infestările parazitare.*

e) *Statusul imunologic.*

f) *Funcţionalitatea anumitor organe* frecvent afectate în MPC (ficat, pancreas).

g) *Evidenţierea unor afecţiuni* ce evoluează cu perturbarea creşterii normale (mucoviscidoza, infecţia HIV, celiachia).

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT ÎN MALNUTRIŢIE

Principii generale de tratament în MPC

1) Măsurile profilactice în MPC se sprijină pe funcţionarea programelor de sănătate publică ce implică educaţia populaţiei implicate şi existenţa unei asistenţe sociale eficiente. Promovarea alimentaţiei naturale a sugarului în primele luni de viaţă este esenţială.

2) În formele severe de MPC, măsura primă de tratament este patogenică (combaterea malnutriţiei) şi nu etiologică. Tratamentul etiologic va fi iniţiat concomitent cu cel patogenic atunci când cauza este evidentă.

3) Măsurile tratamentului de urgenţă se adresează tulburărilor cu risc vital:

a) Dezechilibre hidroelectrice (sindromul de deshidratare acută, hiponatremia, hipopotasemia, hipomagneziemia, hipofosfatemia);
b) Dezechilibre acido-bazice; acidoza metabolică;
c) Anemii severe;
d) Hipoproteinemii severe.

4) Evoluţia în paralel a unor infecţii impune tratamentul energetic al acestora.

5) Tratamentul recuperator este dietetic.

Principiile tratamentului recuperator în MPC

1) *Dieta hipercalorică*: necesarul caloric în MPC variază între 160-180 kcal/zi, putându-se ajunge la 200 kcal/zi, în funcţie de gradul MPC şi de răspunsul terapeutic. Această valoare se atinge progresiv, începând cu 50 kcal/zi în primele 2-3 zile, cu creştere de 35 kcal/zi la 2-3 zile în funcţie de toleranţa digestivă. Revenirea la necesarul caloric normal de 110-120 kcal/zi se face după atingerea unui IN normal.

2) *Dieta bogată în proteine* este eficientă în ceea ce priveşte reluarea creşterii ponderale numai când este corelată cu aport caloric crescut de 35-40 kcal/1 g proteină. Se începe de asemenea conform principiului progresivităţii cu 1 g proteină/kg, în funcţie de toleranţă, creşterea fiind de 1-1,5 g/kg/zi, până la 3-4-5 g/kg/zi[1]. Se utilizează hidrolizate de soia, cazeină, alimente hiperproteice cu valoare biologică înaltă (carne, formule speciale de lapte).

[1] Raţiile cu conţinut proteic > 5 g/kg/zi sunt contraindicate deoarece determină anorexie, hiperosmolaritate, acidoză şi deshidratare.

3) *Aportul glucidic* ridică probleme specifice în MPC deoarece toleranța digestivă scăzură prin atrofie vilozitară duce aproape constant la o intoleranță secundară la dizaharide. Se utilizează monozaharide în concentrații de 5-10% (glucoză – 10-15 g/kg/zi) respectiv 4-6% (fructoză – 7-8 g/kg/zi). Când toleranța este scăzută și pentru monozaharide (deficiență de transport) se pot administra polimeri de glucoză, dextrin-maltoză, ce asigură eliberarea moleculelor de glucoză în organism. Dieta va consta din formule de lapte delactozate (parțial sau total în funcție de toleranță) cu conținut de monozaharide și/sau polimeri de glucoză sau din preparate artizanale în care există posibilitatea creșterii progresive a conținutului de monozaharide. În general, reluarea toleranței la lactoză are loc în câteva săptămâni de dietă și se consolidează după minimum 3-4 luni, moment de la care se poate încerca trecerea la un preparat de lapte cu lactoză.

4) *Aportul lipidic* se face în general sub forma preparatelor parțial degresate. MCT-trigliceridele cu lanț mediu de atomi de carbon sunt bine tolerate, dar nu asigură aportul de acizi grași polinesaturați, respectiv esențiali, au osmolaritate mai mare și valoare calorică mică, motiv pentru care sunt indicate mai ales în caz de malabsorbție lipidică cu steatoree. Carnitina, prezentă în laptele matern și în unele formule speciale pentru recuperare MPC, stimulează transferul trigliceridelor cu lanț lung și betaoxidarea lor la nivel mitocondrial cu beneficiu energetic pentru organism. Practic, se utilizează fie formule speciale de lapte la care sunt adăugate industrial uleiuri vegetale, fie preparate artizanale la care uleiul vegetal se adaugă după normalizarea scaunelor (săptămâna 1-2 de dietă) cu creșterea progresivă a cantității în funcție de toleranță.

5) Dieta trebuie să mai aibă în vedere aportul optim de minerale, rația zilnică trebuie să conțină: K^+ 5 mEq/kg/zi, Mg 1,4 mEq/kg/zi, Fe 5 mg/kg/zi po, după restabilirea toleranței digestive (în cazul unei carențe severe se va administra mai precoce im), Zn 2 mg/kg/zi sub formă acetatului de zinc.

6) *Necesrul/24 h va fi fracționat* într-un număr corespunzător de mese. Este posibil ca la începutul tratamentului recuperator să fie necesară alimentația continuă pe sondă nazo-gastrică sau enterală.

7) *Cazurile de MPC severă* necesită internarea pentru corecția tulburărilor grave metabolice și a infecțiilor, și pentru monitorizarea răspunsului la terapia de recuperare.

8) *O regulă importantă în conducerea recuperării nutriționale este răbdarea* din partea medicului și a părinților deoarece tratamentul este îndelungat, lent și poate dura mai multe săptămâni sau luni. Terapia de recuperare nutrițională impune o muncă în echipă. Părinții trebuie direct implicați în tratamentul recuperator, participarea lor fiind o condiție esențială a succesului.

9) *Stimularea psihică* a copilului, în scopul recuperării achizițiilor motorii și psihice trebuie să nu fie omisă din planul de recuperare alături de măsurile nutriționale.

Criterii de stabilire a eficienței recuperării în MPC

1) Normalizarea scaunelor și a tranzitului intestinal.

2) Curba ponderală ascendentă. În general, reluarea creșterii ponderale trebuie să aibă loc începând cu a 2-a sau a 3-a săptămână de la normalizarea scaunelor și a atingerii valorilor optime calorice și proteice ale rației. În carențele proteice severe este posibilă o inițială scădere în greutate explicată prin regresia edemelor. Monitorizarea atentă a toleranței în funcție de rația de recuperare este esențială cel puțin până la obținerea unui IN de 90% din normal.

3) Ameliorarea statusului imunologic are loc după prima lună de tratament.

4) Recuperarea neuro-motorie și psiho-afectivă.

5) Timpul mediu în care se obține recuperarea clinică este de 6-8 săptămâni.

Bibliografie selectivă

1. BEHRMAN R. E., KLIEGMAN R.: *Essential of Pediatrics*, Ed. Saunders, Ph., 1990.
2. BEHRMAN R. E., KLIEGMAN R., ARVIN A.: *Textbook of Pediatrics*, Ed. Saunders, Ph., 1996.
3. BROWN K. H.: *Effects of dietary and energy denity and feeding isched children*, A. J. Clin. Nut. 62 (1), 13-18.
4. CIOFU E., CIOFU C.: *Esențialul în pediatrie*, Ed. Medicală Amalteea, București, 1997.
5. DWORKIN P. H.: *Pediatrics*, Ed. Harwal Publ., Ph., 1992.
6. GRAEF J. W.: *Manual of Pediatric Therapeutics*, Ed. Little, Brown and co., Boston, 1994.

4. RAHITISMUL CARENȚIAL (COMUN) (A. Georgescu)

Rahitismul carențial (RC) este o boală metabolică, generată de carența de vitamina D și caracterizată prin insuficienta mineralizare a osului în creștere (când defectul vizează osul matur se numește osteomalacie).

Doi dintre cei zece steroli care formează vitamina D au importanță practică majoră: vitamina D_2 (calciferol sau ergocalciferol) prezentă, în cantitate mică, în unele vegetale și vitamina D_3 (colecalciferol), prezentă în mod natural în piele (în stadiul de provitamină: 7-dehidrocolesterol) din care poate fi activată fotochimic, sub acțiunea razelor ultraviolete, în colecalciferol, formă sub care este transferată ficatului. Vitamina D_3 este accesibilă și ca produs sintetic.

Atât vitamina D_2, cât și D_3 suferă două hidroxilări: prima în ficat, rezultând 25-OH-colecalciferol și a doua în rinichi, rezultând doi metaboliți: 1-α, 25-(OH)2-colecalciferol (formă activă a vitaminei D, numită și calcitriol) și 24, 25-(OH)2-colecalciferol care – se pare – are o redusă importanță fiziologică.

1,25-dehidroxicolecalciferol acționează ca un hormon asupra receptorilor specifici situați în rinichi, intestin, osteoblaști, paratiroide, insulele pancreatice, creier, epiteliul mamar ș.a.

Acțiunile antirahitice ale vitaminei D includ:

- facilitarea absorbției intestinale a calciului (acțiune independentă de parathormon-PH) și a fosforului;
- stimularea reabsorbției tubulare a Ca și P (acțiune antagonică față de cea a PH), precum și a aminoacizilor;
- acțiune directă asupra metabolismului mineral al osului (depoziție și resorbție): induce sinteza proteică la nivelul celulelor-țintă din os, favorizând mineralizarea acestuia prin depuneri de săruri de Ca și P. În plus, stimulează resorbția osoasă, cu eliberare de Ca și P în spațiul extracelular.

Contribuie hotărâtor (împreună cu calcitonina și cu PH, dar cu acțiune antagonică față de acesta din urmă) la homeostazia calciului și fosforului din țesuturi și din lichidele organismului.

Sursele de vitamină D sunt:

1. *endogene* (activarea provitaminei din piele sub acțiunea razelor ultraviolete), dependente de vârstă, pigmentarea constituțională, suprafața de tegumente expusă, anotimp, latitudine, poluare ș.a. și

2. *exogene* (alimentare): – alimentele de origine vegetală sunt sărace în vitamina D, – dintre cele de origine animală conținut bogat au: ficatul de vițel și cel al unor specii de pește, „untura de pește", gălbenușul de ou ș.a.

Laptele este o sursă săracă: 10-40 ui/l în laptele de vacă (formulele moderne pentru sugari sunt îmbogățite cu vitamina D) și 15-16 ui/l în laptele uman care, însă, în pofida acestui conținut redus, are o evidentă acțiune antirahitică (conține o vitamină D_1 și un raport Ca/P optim pentru absorbție).

Etiologie

1. *factorul determinant* este aportul inadecvat de vitamina D datorat surselor alimentare sărace și/sau expunerii insuficiente la soare (razele UV nu trec prin sticla ferestrelor);

2. *factorii favorizanți* sunt numeroși:

- vârsta – rahitismul este o boală a perioadei de creștere intensă;
- prematuritatea (prin depozitele sărace de Ca și P cu care se nasc și prin nevoile crescute impuse de ritmul rapid de creștere al acestor copii);
- hiperpigmentația pielii;
- gradul de poluare a atmosferei;
- gradul expunerii la soare a mamei care alăptează;
- anotimpul rece și umed (mai ales în zonele cu climă temperată, cu însorire redusă);
- situații patologice speciale: – malabsorbția lipidelor (vitamina D este liposolubilă și este afectată și absorbția calciului), inclusiv atrezii biliare extrahepatice și boli hepatice cronice cu absență a sărurilor biliare;
- boli renale cronice (perturbă hidroxilările de la acest nivel și scad formarea metaboliților activi ai vitaminei D);
- acidozele tubulare distale și, în general, toate entitățile clinice care afectează hemostazia fosfo-calcică sau care interferează conversia metabolică a vitaminei D și activarea acesteia;
- tratamentul îndelungat cu corticosteroizi (afectează absorbția intestinală a Ca și alterează matricea proteică a osului) sau cu anticonvulsivante (în epilepsie), ca fenobarbitalul sau fenitoina, care stimulează enzime hepatice microzomale care vor inactiva metaboliții vitaminei D, favorizând demineralizările osoase.

Simptomatologie

1. **Semne osoase**. Acestea devin evidente după mai multe luni de deficit de vitamina D. RC florid apare spre sfârșitul primului an și în cursul celui de al doilea (formele grave au devenit excepționale de la folosirea profilaxiei pe scară largă). Manifestările osoase ale RC sunt

nedureroase şi, de regulă, simetrice (cu excepţia deformărilor craniene şi – uneori – a celor toracice).

1.1. *Semne craniene* (nici unul nu este patognomonic!):

- craniotabesul: semn precoce al RC (apare după vârsta de 3-4 luni), însemnând „înmuierea" oaselor bolţii (mai ales parietooccipital); la presiune digitală, osul „se înfundă" (conferă senzaţia de minge de ping-pong); se caută în plin os (în vecinătatea suturilor senzaţia descrisă este un fenomen normal), apare (precoce) mai ales la sugarii cu greutate mică la naştere;
- fontanela anterioară: de dimensiuni mai mari decât cele normale, cu închidere întârziată (dincolo de vârsta de doi ani);
- bose frontale şi parietale: îngroşarea zonelor centrale ale acestor oase, formând proeminenţe (bose) care pot conferi capului forma unei cutii (caput quadratum);
- moliciunea oaselor craniului poate duce la turtirea acestuia, asimetrii permanente (plagiocefalie), frunte „olimpiană", turtirea occipitalului, macroencefalie ş.a.;
- dinţii temporari („de lapte") pot prezenta: erupţie întârziată şi distrofii dentare (defecte de smalţ, carii extensive);
- pot fi afectaţi şi dinţii definitivi, aflaţi în proces de calcificare (defecte de smalţ la nivelul incisivilor, caninilor şi primului molar).

1.2. *Toracele rahitic*:

- mătănii costale rahitice: tumefierea palpabilă (eventual vizibilă) ca nişte „butoane" rotunjite, a joncţiunilor condrocostale (excesiva dezvoltare a ţesutului osteoid), ca o linie oblică ce coboară dinspre stern către regiunea anterolaterală a bazei toracelui;
- şanţul submamar Harrison: retracţia aproximativ orizontală a toracelui la nivelul inserţiei costale a diafragmului (contracţia acestuia pe coastele demineralizate);
- toracele evazat la baze: tracţiunea în afară exercitată de musculatura abdominală pe coastele demineralizate, eventual torace în formă „de clopot";
- alte semne: uneori turtirea (aplatizarea) anteroposterioară a toracelui, proeminenţă ventrală a sternului şi cartilagiilor costale adiacente (torace „în carenă" de porumbel), alteori înfundarea sternului, deformări ale claviculelor, iar în cazurile grave: fracturi spontane ale coastelor.

1.3. *La nivelul membrelor*, leziunile predomină în regiunile cu creştere rapidă (metafizele oaselor lungi):

a) Membrele superioare:

- brăţări rahitice (burelete epifizare): semn precoce de RC, ca îngroşarea (lărgirea) extremităţii distale a radiusului (consecinţa hiperdezvoltării ţesutului osteoid demineralizat), vizibile sau palpabile (se observă cel mai bine pe radiografia pumnilor), se accentuează pe măsura evoluţiei procesului rahitic.

b) Membrele inferioare:

- modificări asemănătoare brăţărilor rahitice la nivelul gleznelor (uneori aspect de „maleolă dublă");
- curbarea diafizelor femurale şi/sau tibiale: mai ales la copilul care a început să se ridice în picioare şi să meargă (insuficienta mineralizare a acestora), cu deformare în „O" (genu varum sau „picioare în paranteză") sau în „X" (genu valgum);
- fracturi „în lemn verde" spontane, nedureroase (ale oaselor lungi).

1.4. *La nivelul bazinului*:

- coxa vara sau coxa valga (angulări ale extremităţilor proximale a femurului, cu modificarea unghiului dintre colul femural şi diafiză);
- deformări ale pelvisului (a cărui creştere este întârziată). Dacă la fete acestea devin permanente, pot crea dificultăţi la naşteri (pot impune operaţia cezariană);
- statura copiilor cu RC sever poate fi redusă (până la „nanism rahitic") prin sumarea deformărilor coloanei vertebrale (cifoze toracolombare), ale pelvisului şi membrelor inferioare.

2. Semne musculoligamentare

2.1. *Ligamente*: relaxate (laxitate marcată), contribuind la accentuarea deformărilor descrise (încurbarea diafizelor, cifoze şi scolioze), la hiperextensia articulaţiei genunchiului, glezne „slabe" ş.a.

2.2. *Muşchii*: slab dezvoltaţi, hipotoni, având ca rezultat, între altele, întârzieri (chiar regres) în achiziţiile motorii (vârsta la care sugarul „îşi ţine" capul, şade în şezut, merge) şi distensie abdominală (eventual hernii ombilicale).

3. Semne extraosoase (sistemice)

3.1. *Manifestări pulmonare*, definite global drept „plămân rahitic" generat de:

- factorul osos (ramolirea arcurilor costale, progresiunea mătăniilor costale),
- factorul muscular (hipotonia marcată), la care se adaugă: bronhomalacia rahitică, scăderea rezistenţei la infecţii ş.a.

Toate acestea (mai ales factorul mecanic) agravează evoluţia şi prognosticul infecţiilor respiratorii, accentuând dispneea etc.

3.2. *Anemia carenţială*, frecvent asociată (în formele grave se poate ajunge până la anemie severă, cu mielemie, realizând sindromul Von Jaksch-Hayem-Luzet).

3.3. *Scăderea rezistenţei la infecţii* (mai ales respiratorii) prin diminuarea fagocitozei ş.a.

3.4. *Transpiraţii abundente* (mai ales în regiunea cefalică).

3.5. *Hepatosplenomegalie* (de fapt falsă, explicată prin hipotonie musculară şi hiperlaxitate ligamentară).

3.6. *Semne neuromusculare* – de tetanie hipocalcemică:

– latentă (spasmofilie): hiperexcitabilitate neuromusculară, adesea prezentă (semnul Chwosteck pozitiv şi diferitele sale variante: semnele Escherich, Lust, Weiss, Trousseau), tresăriri frecvente (spontane sau la stimuli neînsemnaţi), tremurături ale extremităţilor, persistenţa reflexelor arhaice (reflex Moro spontan etc.) sau

– manifestă (tetania propriu-zisă): stridor laringian (prin laringomalacie), laringospasm (poate provoca moarte subită), spasm carpopedal, convulsii (cu gravitate imediată şi la distanţă, prin posibile sechele.

Hiperexcitabilitatea neuromusculară este confirmată şi de semne electrice (semnul Erb ş.a.) sau ECG (semnele hipocalcemiei, alungirea intervalului QT, raport QT/RR ≥ 0,50 ş.a.).

Semne de laborator

Modificările biologice din RC exteriorizează efortul organismului de a-şi menţine calcemia normală:

– absenţa vitaminei D diminuă absorbţia intestinală a Ca;

– diminuarea (chiar uşoară) a calciului seric stimulează secreţia de parathormon (PH) care determină mobilizarea calciului (şi fosforului) din os. În acest fel se menţine nivelul calcemiei: normal sau scăzut (dacă există deplеţie calcică severă a osului).

Intervenţia PH-ului pentru menţinerea calcemiei determină efecte secundare: scăderea fosforului seric (valori normale: 4,5-6,5 mg%), adesea chiar sub 3 mg%, prin reducerea reabsorbţiei sale renale, deci prin eliminare urinară excesivă, şi creşterea nivelului fosfatazelor alcaline serice (FA) secretate de osteoblaşti (PH determină o crescută activitate osteoblastică). De la valorile serice normale (5-15 U Bodanski sau sub 200 UI/dl) se ajunge la peste 5400 UI/dl în rahitismul moderat. Pe măsura vindecării RC, FA revine lent la normal. La sugarul cu deplеţie proteică sau cu carenţe de zinc, valorile FA pot fi normale (perturbarea sintezelor hepatice în malnutriţia avansată).

Determinarea radioimunologică a PH confirmă hiperparatiroidismul secundar (reacţional).

Examenul de urină confirmă – şi el – acest hiperparatiroidism secundar prun: absenţa calciului (reacţie Sulkowitch negativă), hiperfosfaturie, hiperaminoacidurie. În plus, se notează creşterea în urină a AMP ciclic, eliminarea excesivă de citrat, diminuarea capacităţii rinichiului de a produce urină acidă şi – ocazional – glicozurie.

Clasic, se stadializau modificările biochimice în funcţie de evoluţia RC:

– stadiul I: hipocalcemie, normofosfatemie, FA normale sau uşor crescute;

– stadiul II: normocalcemie, hipofosfatemie, FA crescute;

– stadiul III: hipocalcemie, hipofosfatemie, FA mult crescute.

Homeostazia fosfocalcică depinde de absorbţia intestinală a Ca şi P din dietă.

Factorii care favorizează absorbţia Ca sunt:

– raportul dietetic optim Ca/P: 2/1 (creşterea conţinutului de P diminuă absorbţia calciului);

– aciditatea conţinutului intestinal;

– prezenţa lactozei ca principal hidrocarbonat al dietei;

– prezenţa 1,25–dihidroxicolecalciferolului (sau a unor forme hidroxilate similare de vitamina D).

Absorbţia calciului este diminuată de:

– prezenţa unor chelatori (acid etilendiaminotetraacetic) sau a fitaţilor din cereale;

– fierul din dietă poate scădea şi el absorbţia Ca şi P;

– absorbţia calciului este redusă în prezenţa unui aport dietetic crescut de acid stearic şi palmitic.

Deficienţa izolată de calciu duce rareori la deficienţele de calcificare întâlnite în RC şi în osteomalacie, ea generând de obicei scăderea rezervelor de calciu din os (studii efectuate în Nigeria afirmă însă apariţia RC secundar deficitului de calciu din dietă, iar în Turcia s-a raportat RC în cazul dietelor bazate exclusiv pe cereale şi în unele zone în care solul are un conţinut de stronţiu excesiv).

Alte investigaţii: nivelul seric al 25-(OH)-colecalciferolului şi al 24,25-(OH)2-colecalciferolului (dozat prin metode radioimunologice) este mult scăzut; scăderea nivelului citratului seric: hipertrofia glandelor paratiroide; acidoză hipercloremică (acumulare de acid lactic şi pierderi renale de bicarbonat); hipomagneziemie.

Modificările radiologice osoase sunt determinate de perturbarea osificării encondrale a cartilagiilor de creştere. Semnele radiologice sunt precoce (sunt prezente în stadiul în care semnele clinice sunt rare sau absente) şi considerate patognomonice.

La nivelul **oaselor lungi**, modificările cele mai precoce apar la metafize:

– lărgire transversală concavă, cu aspect de „cupă" (în mod normal apare convexă), cu apariţia de spiculi laterali;

– aspect neregulat („franjurat") al limitei metafizo-epifizare (invadarea de către capilare a cartilagiilor);

– epifizele prezintă:

  – lărgirea spaţiului metafizo-epifizar;

  – întârzierea apariţiei nucleilor de osificare;

  – radiotransparenţă crescută;

  – contur lateral neregulat.

Aceste semne radiologice sunt caracteristice mai ales la nivelul extremităţii distale a radiusului şi ulnei şi sunt evidenţiate cel mai bine pe radiografia de pumn.

– diafizele prezintă (variabil, în funcție de vârstă și stadiul evolutiv):
  – demineralizare marcată (radiotransparență excesivă);
  – subțierea corticalei;
  – contur periostal dublu.

La copilul mai mare apar: deformările menționate (genu varum sau valgum), fracturi (în „lemn verde"), îngroșarea corticalei (prin proliferare excesivă a țesutului osteoid, cu un raport corticodiafizar mai mare de 50%); în formele severe pot fi prezente pseudofracturile Looser-Milkman (zone radiotransparente rectilinii, perpendiculare pe suprafața diafizei).

Craniul poate prezenta:
– întârzierea osificării suturilor;
– subțierea tablelor osoase, iar la copilul peste vârsta de 2 ani îngroșarea tăbliei externe (în zonele frontale și occipitale);
– în unele cazuri: craniostenoză precoce.

Toracele prezintă:
– modificări ale coastelor (lărgite, cu extremitățile ventrale în afară demineralizate, fracturi, calus exuberat ș.a.);
– aspectul de „plămân rahitic" (tulburări de ventilație, regiuni perihilare cu aspect „reticulat" ș.a.)
– coloana vertebrală: corpuri vertebrale cu dublu contur (clișeele de profil), cifoze, scolioze.

Vindecarea radiologică a RC este caracterizată prin:
– apariția liniei de osificare (densă), semnificând începerea calcifierii normale;
– micșorarea spațiului metafizo-epifizar;
– dispariția progresivă a modificărilor descrise.

Metodele moderne (radiodensitometria, absorbțiometria fotonică ș.a.) permit evaluarea gradului de mineralizare osoasă.

Diagnosticul

Se bazează pe:

1. Anamneză:
– istoric de aport inadecvat de vitamina D la mamă (lipsa profilaxiei în ultimele trei luni de sarcină și/sau alimentație carențată, expunere la soare deficitară);
– la copil: naștere prematură, profilaxie incorectă, insuficientă expunere la soare, tegumente hiperpigmentate, carențe alimentare (exces făinos, creștere staturoponderală rapidă).

2. Examen clinic: semnele menționate (nici unul patognomonic!) și

3. Examene de laborator și paraclinice care confirmă diagnosticul (fără a fi obligatorii în toate cazurile!).

PROBA TERAPEUTICĂ este o modalitate retrospectivă sigură de confirmare a diagnosticului: dispariția sau ameliorarea notabilă a semnelor de evolutivitate (craniotabes, involuția în dezvoltare

craniotabes, deformările osoase rapid instalate, excesiva hiperexcitabilitate neuromusculară), care survin în decurs de 3-6 săptămâni de la administrarea dozei terapeutice totale de vitamină D. Deformările osoase se corectează în timp (o dată cu creșterea și remanierea osoasă), care putând însă persista.

Diagnosticul diferențial

Craniotabesul poate fi „nerahitic": prezent uneori în perioada postnatală imediată, tinde să dispară înaintea vârstei la care leziunile rahitice devin evidente; poate fi notat în: hidrocefalie, osteogenesis imperfecta ș.a.

Mătăniile costale apar și în: scorbut (aspectul local este diferit) sau în condrodistrofie (contururi concave, neregulate).

Leziunile epifizare pot evoca: displazia epifizară congenitală, boala inclaziilor citomegalice, sifilisul, rubeola și deficiența severă de cupru.

Uneori este dificilă diferențierea deformărilor rahitice ale toracelui de deformațiile congenitale (probleme similare se pun și în cazul unui craniu mare). Încurbarea tibiilor poate fi și ea, uneori, o caracteristică familială.

În unele cazuri se ridică probleme de diagnostic diferențial cu pseudocondrodistrofiile (nu se însoțesc de anomalii metafizare, nici de perturbarea metabolismului fosfocalcic) și cu hipofosfatazia (în care fosfatazele alcaline serice sunt scăzute, iar valorile serice ale Ca și P normale sau crescute).

Importante (și uneori dificile) probleme de diagnostic diferențial sunt ridicate de rahitismele vitamino-rezistente (suspectate în cazul lipsei de răspuns la tratamentul corect cu vitamina D sau al recăderii la oprirea tratamentului).

Complicații

– infecțiile respiratorii (bronșite, bronhopneumonii ș.a.), cu evoluție frenantă și recidivantă, sunt comune la sugarul cu RC;
– atelectazia pulmonară este frecvent asociată cu deformările toracice severe;
– anemia prin deficit de fier sau secundară infecțiilor însoțitoare a fost menționată la tabloul clinic;
– de asemenea, s-au menționat hipocalcemia, responsabilă de apariția convulsiilor, și riscul morții subite.

Profilaxia

Este obligatorie (ca atare, un rahitism declarat poate fi etichetat – în prezent – drept „iatrogen").

I. Prenatal implică:
1. prevenirea nașterilor premature;
2. administrarea de calciu (minimum 1 200 mg zilnic) și de vitamină D p.o. gravidei, în ultimele trei luni de sarcină, continuându-se apoi în

perioada alăptării: 500 UI/zi în anotimpul însorit şi 1 000 UI/zi în situaţii particulare (alimentaţie carenţiată, poluare atmosferică, disgravidie etc.).

În cazuri deosebite (complianţă incertă) se pot administra doze săptămânale (per orale) de 4 000-5 000 UI sau –în extremis – 200 000 UI (calea rămâne cea p.o.) la începutul celei de-a şaptea luni de sarcină (nu se vor folosi doze-stoss mai mari de 200 000 UI; putând fi nocive pentru făt).

La gravide se contraindică administrarea parenterală (risc de malformaţii congenitale de cord la făt).

3. Se va asigura o expunere raţională a gravidei la aer şi soare şi

4. O alimentaţie echilibrată, cu surse naturale de vitamina D şi calciu.

II. Postnatal:

1. Promovarea alimentaţiei naturale (exclusivă în primele 4-6 luni de viaţă, înţărcarea recomandându-se – ideal – după vârsta de doi ani. La copilul care nu poate fi alimentat la sân, se vor folosi „formule de lapte pentru sugari" (laptele de vacă prezentat ca atare sau ca lapte praf se va evita categoric până la vârsta de cel puţin 7 luni, preferabil până la un an).

Diversificarea nu va abuza de făinoase şi va folosi – când este posibil – alimente îmbogăţite cu vitamina D sau cu conţinut bogat de colecalciferol (peştele alb, proaspăt). Margarina, deşi adesea fortificată cu vitamina A şi D, nu se recomandă la sugar.

2. Asigurarea expunerii la razele U.V. solare în anotimpul în care acest lucru e posibil, ceea ce în zonele cu climă temperată înseamnă, de regulă, doar în lunile de vară.

Nou-născutul poate fi scos la aer din primele 2-3 zile de viaţă (în zilele fără vânt sau umezeală şi la o temperatură ambiantă nu mai rece de –10°C), în mod progresiv: de la 10-30 de minute până se ajunge la 3-4 ore pe zi în anotimpul rece, şi chiar 6-12 ore pe zi vara. Mişcările active ale sugarului vor fi încurajate (printr-o înfăşare adecvată). La copilul în vârstă de peste un an, este utilă mişcarea în aer liber (cu capul acoperit în orele când soarele este „foarte puternic").

Cura heliomarină se indică la copilul de peste un an, cu o serie de precauţii: protejarea capului de razele U.V., expunere zilnică la soare de maximum 2-3 ore, în cure optime de 10-15 zile (vitamina D nu se va administra în timpul curei şi timp de 2 săptămâni înainte de cura heliomarină şi două săptămâni după aceasta).

Nu trebuie neglijate nici condiţiile de microclimat (aerisire, evitarea fumatului în camera copilului etc.) sau măsurile de „călire" (baie zilnică, terminată cu stropirea copilului cu apă rece, fricţiuni cu un prosop aspru, masaj, gimnastică pasivă şi activă) etc.

3. Administrarea vitaminei D (pentru suplinirea carenţei alimentare).

***a.* Administrarea zilnică, orală**, a dozelor fracţionate de vitamină D, egale cu nevoile zilnice ale copilului, estimate la 400-800 UI (10-20 µg),

dozele mai mari indicându-se mai ales prematurilor sau sugarilor alăptaţi de mame care au o inadecvată expunere la soare. În anumite situaţii se creşte doza la 1 000 – 1 500 UI/zi, pe o perioadă limitată (nedepăşind o lună):

- sugarii mici ale căror mame nu au primit vitamina D profilactic prenatal;
- prematurii şi dismaturii (în primele luni de viaţă);
- sugarii 0-4 luni născuţi în anotimpul rece;
- cei din medii poluate, condiţii precare de mediu, piele hiperpigmentată, din instituţii (leagăne, case de copii);
- sugarii cu repetate infecţii acute şi cei cu spitalizări frecvente şi/sau prelungite;
- cei cu tratament cronic anticonvulsivant (fenitoină, fenobarbital) sau cortizonic.

După aceste 2-4 săptămâni de doze zilnice de 1 500 UI, se revine la dozele zilnice de 400-500 UI.

Doza minimă eficace depinde în mare măsură de:

- un factor individual;
- ritmul de creştere;
- existenţa altor factori favorizanţi ai RC;
- asocierea altor măsuri profilactice.

Totdeauna trebuie avut în vedere faptul că preparatele adaptate de lapte pentru sugari sunt îmbogăţite cu vitamina D.

Se începe la vârsta de 7 zile, la toţii copiii (date fiind condiţiile climaterice din ţara noastră) şi se continuă până la vârsta de 11-12 ani (dincolo de această vârstă se poate reduce administrarea vitaminei D doar în lunile anului care sunt mai puţin însorite, regula mnemotehnică fiind lunile care includ litera „r": I-IV şi IX-XII, administrarea în acest mod continuându-se până la vârsta de 12-15 ani, în doza de 400-500 UI/zi). Unii autori folosesc în locul administrării zilnice, doze de 4 000-5 000 UI la intervale de 7-10 zile.

Administrarea zilnică are avantaje incontestabile:

- este cea mai fiziologică (nu supune organismul la metabolizarea „în salturi" impusă de dozele-stoss);
- asigură o bună absorbţie (mai ales dacă se dau în timpul unei mese de lapte);
- nu solicită sistemele de transport, nici pe cele de activare a vitaminei D;
- organele-ţintă nu sunt supuse salturilor de adaptare;
- nu există pericolul supradozării sau al intoxicaţiei.

În schimb, metoda presupune colaborarea (complianţa) familiei care – uneori – poate fi o problemă.

b. **Metoda stoss-profilaxiei** este rezervată exclusiv cazurilor speciale (este o măsură de excepţie!), ca de exemplu grupelor de populaţie

marginale, care scapă unei supravegheri medicale optime. În aceste cazuri se vor administra doze de câte 200 000 UI, **per oral**, la vârsta de 2, 4, 6, 9, 12 şi 18 luni. După 1 an (până la 6 ani): 400 000-600 000 UI/an (câte 200 000 la 2-3 luni), iar după 6 ani (până la 14-15 ani): 200 000-400 000 UI/an.

c. **Administrarea parenterală** (injecţii i.m.) a vitaminei D este contraindicată (cu excepţia sindroamelor de malabsorbţie, diareei cronice), ea generând numeroase şi importante inconveniente (complicaţii). Ca atare, deşi folosită până relativ recent, administrarea injectabilă a vitaminei D trebuie descurajată!

4. Adaosul de calciu se impune doar la prematuri sau la sugarii care primesc mai puţin de 400-500 ml de lapte/zi. În această situaţie se administrează 50 mg/kg corp/zi de calciu.

Dintre numeroasele forme de prezentare a vitaminei D menţionăm:

– vitamina D_2 (ergocalciferol) – Sicomed (România): fiole buvabile: 600 000 UI (3 ml);

– Sterogyl (ergocalciferol) Roussel (Franţa): flacoane 20 ml: 0,01 mg (400 UI) picătură;

– Vigantol Oil (ergocalciferol) (Merck): 660 UI/picătură;

– Vitamina D_3 hidrosolubilă (Sicomed, România): fiolă buvabilă: 600 000 UI/3 ml;

– Vitamina A + D (Sicomed, România): sol. buvabilă (recomandată după vârsta de 1 an): 1 pic. = 500 UI vit. D şi 1 000 vit. A.

NB: Vitamina D_2 sau D_3 sunt egal eficace ca acţiune antirahitică, forma orală a vitaminei D_3 fiind mai rapid absorbită datorită hidrodispersabilităţii sale.

Tratamentul curativ

Are drept obiective:

1. prevenirea sau corectarea deformărilor scheletice şi a hiperparatiroidismului reactiv;

2. prevenirea sau corectarea hipoclacemiei şi a consecinţelor acesteia (de la tetanie până la moarte subită);

3. asigurarea creşterii şi dezvoltării normale;

4. folosirea dozelor adecvate de vitamina D care, asigurând efectul terapeutic optim, să evite efectele adverse (hipercalcemie, hipercalciurie ş.a.).

a. Regimul de viaţă şi alimentaţia sunt foarte importante şi în tratamentul curativ al RC.

b. Tratamentul cu vitamina D se indică sugarului cu semne clinice, biologice şi radiologice de rahitism florid. Doar anamneza (absenţa profilaxiei) şi semnele clinice nu sunt suficiente pentru indicaţia terapeutică (riscul hipervitaminozei D nu este de neglijat!).

Schemele terapeutice sunt numeroase şi trebuie individualizate în funcţie de patogenie şi de severitate. Aceste scheme pot fi grupate în funcţie de calea de administrare a vitaminei D:

a. **Administrarea orală**: în formele uºoare ºi medii: zilnic câte 2 000-4 000 UI, timp de 6-8 săptămâni, apoi se revine la dozele profilactice maxime (1 000 UI/zi, timp încă de 6 luni). În aceste forme se pot accepta (la familiile necooperante) doze-stoss: trei doze a câte 100 000 UI vitamina D_2 sau D_3 la interval de 3 zile, apoi o doză de 200 000 UI după 30 de zile, după care (când răspunsul este bun) se trece la dozele profilactice uzuale.

b. În formele grave (cu tetanie manifestă, sindrom de malabsorbţie a lipidelor º.a.) se recurge la **administrarea i.m.**:

– fie 3 doze-stoss a câte 100 000 UI (vitamina D_2 sau D_3) la interval de 3 zile, urmate de o doză de 200 000 UI la interval de 30 de zile (această doză poate fi administrată i.m. sau p.o.), după care – dacă răspunsul este bun – se revine la dozele profilactice;

– fie o singură doză-stoss de 600 000 UI (vitamina D_3), după care, la 30 de zile se reia administrarea profilactică.

În prezent se indică foarte rar aceste administrări injectabile de vitamina D.

c. **Administrarea de calciu** în doze de 50-80 mg/kg corp/zi (doza uzuală zilnică orală este de 500 mg, furnizată de un comprimat de calciu lactic sau de 5 ml calciu gluconic soluţie 10%) va dura 3-4 săptămâni (în formele comune) până la 6-8 săptămâni în formele hipocalcemice (copilul în vârstă de peste 5 ani va primi 1 000 mg/zi).

În hipocalcemiile severe (convulsii) calciul va fi administrat parenteral (în perfuzie), cel puţin iniţial, în doze mari, după care se continuă p.o. timp de cel puţin 6-8 săptămâni.

În cursul tratamentului RC, copilul va fi atent supravegheat pentru a se depista cât mai precoce **semnele de supradozare a vitaminei D** (tratamentul acesteia este deseori o urgenţă!):

– semne digestive: inapetenţă, vărsături, constipaţie;

– semne urinare: polidipsie cu poliurie;

– agitaţie sau apatie.

Dozarea calciuriei (în urina din 24 de ore) ºi a calcemiei sunt deosebit de utile: valori de peste 5 mg/kg corp/zi indică supradozarea, pentru ca o calcemie peste 10,5-11 mg/dl (peste 5,25-5,5 mEq/l) să impună întreruperea de urgenţă a oricărui aport de vitamina D ºi calciu.

Administrarea vitaminei D se va opri, de asemenea, în:

– cazul curelor heliomarine (cu 10-14 zile înainte, pe toată durata acesteia ºi încă două săptămâni după ea) sau al ºedinţelor de raze ultraviolete;

– pe durata imobilizării în aparate gipsate (se va sista ºi aportul de calciu datorită riscului de litiază renală);

– la sugarii sub tratament cu tiroidă (pentru hipotiroidie), în primele 2-3 luni de tratament;

– în zilele în care se administrează vaccinul antipoliomielitic.

Eşecul terapeutic în RC semnifică, de obicei (după ce ne-am asigurat că tratamentul s-a făcut în condiţii optime: doze, durată, valabilitatea produsului etc.) rahitismul vitamino-rezistent.

În RC corect tratat survine ameliorarea semnelor clinice (în 2-4 săptămâni), biochimice (în acelaşi interval) şi radiologice (în 3-6 săptămâni).

Evoluţie, prognostic

Vindecarea RC se face total sau cu sechele (defecte în remanierile osoase): macrocefalie persistentă, încurbarea diafizelor, lărgirea metafizelor, eventual deformări osoase importante (până la nanism rahitic).

Sechelele importante impun (după vârsta de un an): cure heliomarine, eventual corecţii ortopedice (după 3-5 ani).

RC în sine nu este o boală fatală, dar este adesea complicată cu infecţii intercurente (pneumonii, enterite, tuberculoză) sau asociată cu alte boli carenţiale (malnutriţie protein-calorică, anemie) care pot favoriza sfârşitul funest al unor cazuri. Complicaţiile infecţioase intercurente implică un risc net crescut la copilul rahitic faţă de cel sănătos.

Alte consecinţe ale unui RC inadecvat tratat:

- dezvoltare neuropsihomotorie necorespunzătoare;
- complicaţii ale hipocalcemiei (tetanie, convulsii, laringospasm);
- anemie (microcitară, hipocromă, hiposideremică) ş.a.

HIPERVITAMINOZA D

A devenit evidentă în urma practicării pe scară largă a profilaxiei RC şi a introducerii preparatelor de lapte îmbogăţite cu vitamina D.

Dozele profilactice de vitamina D (menţionate anterior) sunt optime pentru marea majoritate a copiilor, dar există:

- unii pentru care se dovedesc insuficiente (şi la care se vor instala semnele RC în ciuda profilaxiei) şi
- alţii care (având o hipersensibilitate condiţionată genetic la vitamina D) pot dezvolta semnele hipervitaminozei (la aceştia se adaugă folosirea accidentală sau iatrogenă a unor doze excesive).

Simptomatologie:

- se instalează la 1-3 luni de la supradozarea vitaminei D şi constă din:
- semne digestive: anorexie rebelă, vărsături (pot duce la deshidratare acută);
- constipaţie;
- semne urinare: poliurie, polidipsie;
- hipotonie;
- paloare.

Laboratorul evidenţiază: hipercalcemie (manifestarea dominantă), retenţie azotată, iar examenul de urină: hipercalciurie şi proteinurie (continuarea administrării vitaminei D poate duce la nefrocalcinoză şi insuficienţă renală).

Tratamentul este foarte dificil, rezultatele terapeutice obţinându-se greu.

1. Se suprimă imediat administrarea vitaminei D şi a calciului (inclusiv reducerea drastică a calciului adus de alimente), ceea ce este simplu în cazul dozelor orale fracţionate şi practic imposibil dacă s-au injectat deja doze mari i.m.
2. Stimularea diurezei (pentru grăbirea eliminării urinare a calciului) prin perfuzii i.v. (ser fiziologic) şi administrarea de diuretice (furosemid 1 mg/kg corp la interval de 6-8 ore).
3. Pentru a scădea absorbţia intestinală a calciului se folosesc chelatori de calciu (hidroxid de aluminiu, versenat de sodiu ş.a.).
4. Corticoterapie.

În general, tratamentul hipervitaminozei D se confundă cu tratamentul hipercalcemiei.

Bibliografie selectivă

1. CIOFU E., CIOFU C.: *Esenţialul în pediatrie*, Ed. Medicală Amaltea, p. 73, 1997.
2. CURRAN, J. S.; BARNESS, L. A.: *Rickets of Vitamin D Defficiency*. In „NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS": Behrmann, R. E. et al (Edts.) 16th Ed. W. B. Saunders, Co., p. 184, 2000.
3. I. O. M. C.: *Protocoale în îngrijirea copilului*. Vol. I, ed. a II-a, p. 13, 1999.
4. Mc CREDIE, D. A.: *Disorders of Calcium Metabolism and Bone*. In „Practical Paediatrics". Robertson M. J. (Edts.) 2nd Ed. Churchill – Livingstone, p. 488, 1990.
5. OGINNI, L. M. et al.: *Etiology of rickets in Nigerian children*. J. of. Pediatr. 128: 629, 1996.
6. POPESCU, V. (sub red.): *Algoritm diagnostic şi terapeutic în pediatrie*. Ed. Medicală Almatea, p. 623, 1999.
7. SFRIJAN, D.: *Rahitismul carenţial şi hipervitaminoza D*. În „Pediatrie" vol. I, sub red. F. Iordăchescu, Ed. Naţional, p. 87, 1998.
8. SHAH, B. R. et al.: *Single-day Therapy for Nutritional Vitamin D Defficiency Rickets: a Preffered method*. J. Peditr., 125, 487-490, 1994.

5. NEONATOLOGIE

5.1. NOU-NĂSCUTUL (I. Anca)

Durata gestaþiei normale – din prima zi a ultimului ciclu normal – perioada de amenoree de 37-42 săptămâni (259-294 zile).

Nou-născutul viu prezintă semne vitale (miºcări respiratorii, bătăi cardiace, miºcări spontane) după expulzia completă, indiferent de vârsta gestaþională.

Copilul născut mort este copilul expulzat după 28 săptămâni de gestaþie care nu prezintă semne vitale.

Tabelul 1

Nou-născut	la termen	prematur[1]	postmatur
săptămâni	37	< 37	> 42

Tabelul 2

Terminologie în funcþie de greutatea la naºtere	Greutate (g)
Normoponderal	percentila 10-90 pentru VG (2 800-3 800)
Subponderal	2 500-2 799
Cu greutate micã[2]	≤ 2500
Cu greutate foarte micã	≤ 1500
Cu greutate extrem de micã	≤ 1000 – avortoni recuperaþi
Nou-născut mic pentru VG (dismatur)	≤ percentila 10 a greutãþii pentru VG
Hipertrofic (macrosom)	percentila 90 pentru VG (> 3 800)

PARTICULARITĂÞI MORFOLOGICE ALE NOU-NĂSCUTULUI LA TERMEN

1) Raportul craniu/talie diferă de adult fiind de 1/4 faþă de 1/8 (adult).

2) Fontanelele reprezintă zona neosificată la naºtere, situate la joncþiunea între oasele late ale craniului.

[1] **Gradele prematuritãþii:** I. 2500-2001 g; II. 2000-1501 g; III. 1500-1001 g; IV. ≤ 1000g.

[2] Poate fi la termen sau prematur.

Tabelul 3

Fontanela	Denumire	Forma	Localizare	Deschisă la naºtere	Închidere luni
Anterioară	Bregmatică	♦	Parietale-frontale	100%	14-8
Posterioară	Lambdoidă	λ	Parietale-occipitale	25%	2-3
Laterale	—	Δ	Parietal-temporal-frontal	10-15%	1-2

3) **Cartilajul auricular** se caracterizează prin elasticitate, revenind după plicaturare.

4) **Tegumente ºi fanere**:

a) *Eritrodermia fiziologică* – coloraþia caracteristică (roºie) a tegumentelor subþiri ce permit vizualizarea vaselor de sânge.

b) *Vernix caseosa* – substanþă grasă, alb-verzuie, secretată de glandele sebacee ºi de epiteliul amniotic. Distribuită pe tot corpul, mai ales la plici, are rol de protecþie termică, chimică, mecanică. Nu trebuie îndepărtat complet în primele ore postnatal.

c) *Lanugo*: pilozitate cu aspect fin (fire subþiri, fără rădăcină), pe tot corpul, în special toracele posterior, regiunea frontală. Dispare progresiv în 1-4 săptămâni.

d) *Milium facial*: mici puncte alb-gălbui, mai frecvent la nivelul aripilor nazale, frunte; reprezintă glande sebacee hiperplazice.

e) *anþurile palmo-plantare* la nou-născutul la termen sunt numeroase ºi repartizate pe toată suprafaþa.

f) *Acrocianoza*: discretă coloraþia cianotică a extremităþilor, reversibilă prin manevre de stimulare a circulaþiei (masaj uºor); această tendinþă mai accentuată în primele 2-3 zile, dispare progresiv după1-2 săptămâni.

g) *Unghiile*: au marginea liberă la vârful degetelor.

5) **Ombilicul**: căderea bontului ombilical mumificat se face prin apariþia anþului de eliminare în ziua 5-10. Până la cădere este indicată numai baia parþială (plaga ombilicală poate reprezenta o poartă de intrare pentru microbi).

6) **Organele genitale externe**

a) Masculine:

i) Scrot pigmentat ºi plicaturat.

ii) Testicule coborâte în scrot.

b) Feminine:

i) Labiile mari acoperă labiile mici ºi clitorisul.

INCIDENTELE FIZIOLOGICE ALE NOU-NĂSCUTULUI (CRIZELE DE ADAPTARE)

1) **Scăderea fiziologică în greutate** are loc în primele 3 zile datorită aportului scăzut, eliminării de urină ºi meconiu, pierderilor de căldură, stresului intra- ºi postnatal imediat. Este consideratã fiziologică atunci

când nu depă°e°te 10% din greutatea de la na°tere. În zilele 4-5, curb ponderală este de obicei staţionară, iar din ziua 6 devine ascendent astfel încât în ziua 7 un nou-născut normal trebuie să fi recuperat scăder iniţială în greutate.

2) Icterul fiziologic apare la 50-80% din nou-născuţii la termen fiind în principal determinat de o discrepanţă între hemoliza intensă c are loc postnatal °i posibilităţile limitate de transport °i metabolizare l nivel hepatic ale BR.

• **BRT** 1 mg% (normal). **Icterul fiziologic – icter cu BRI**, valori maxim ale BRI – 10-20 mg% (BRT 10-15 mg%).

• **Cauze**

1. Hemoliza intensă.
2. Nivelul scăzut al proteinelor transportatoare y °i z[1].
3. Capacitatea scăzută de glucuronconjugare hepatică (deficit enz matic hepatic tranzitoriu).
4. Particularităţi legate de circuitul hepato-entero-hepatic la nou născut.

• **Clinic**: stare generală bună, nou-născutul cre°te în greutate, n are HSM, urinele °i scaunele sunt normale, afebril.

• **Elemente necaracteristice** icterului fiziologic → necesită **investigaţii**

a. debutul < 24 de ore postnatal;
b. BRT > 20 mg% la nou-născutul la termen °i > 15 mg% la prematu
c. predominanţa BRD;
d. icterul clinic > 7-14 zile la nou-născutul la termen °i 21 zile l prematur;
e. modificarea aspectului scaunului, urinei;
f. stare generală afectată.

3) Eritemul alergic al nou-născutului la 50% din nou-născuţii l termen apare sun forma unei erupţii maculo-papulo-eritematoase c debut în a 3-a zi de viaţă. Uneori însoţită de coriză oculo-nazală. S explică prin prezenţa de alergeni placentari (eliberaţi în cursul expulzi din vasele placentare rupte) dar uneori °i a contactului postnatal cu al alergeni (scutece).

4) Descuamaţia fiziologică: ziua **4-5** → în ziua **6-8**, are un aspec furfuraceu sau în lambouri.

5) Criza genitală poate apărea din ziua 4-5 până la maximum 3 săptămâni, prin trecerea în circulaţie a hormonilor placentari (estrogeni androgeni).

• Tumefacţie mamară (la ambele sexe), vulovaginită, uneori o mic sângerare, „mică menstruaţie", tumefacţia labiilor mari, hidroce

[1] Proteine ce asigură transportul BRI la polul sanguin al hepatocitului.

6) **Febra tranzitorie a nou-născutului** poate apărea în ziua a treia, bruscă ascensiune febrilă de până la 39°C însoţită de semne de deshidratare acută. Febra dispare în condiţiile hidratării corecte a nou-născutului, deoarece cauza sa principală este deshidratarea; se poate asocia şi cu o scădere mai importantă în greutate.

PARTICULARITĂŢILE FUNCŢIONALE ALE NOU-NĂSCUTULUI LA TERMEN

• **Funcţia respiratorie**

Instalarea primei respiraţii are loc în primele 10" datorită factorilor declanşatori:

1. acidoza şi hipoxia moderate din timpul expulziei;
2. hipercapnia;
3. hipotermia;
4. creşterea presiunii în circulaţia sistemică fetală după ligatura CO;
5. stimularea mecanică a proprioceptorilor în timpul străbaterii filierei pelvi-genitale.

Tulburările respiratorii se pot instala frecvent datorită existenţei unei disproporţii între:

- complianţa elastică pulmonară redusă
- forţa scăzută a musculaturii respiratorii
- elasticitatea crescută a cutiei toracice
- prezenţa lichidului în alveole
- imaturitatea funcţională a centrilor respiratori
- presiunea crescută
- rezistenţa pulmonară crescută

Consecinţele:

1. respiraţii frecvente (30-40 respiraţii/minut) şi superficiale;
2. raportul ventilaţie/perfuzie scăzut în primele ore postnatal;
3. rezervă funcţională respiratorie redusă (pot apărea frecvent tulburări de ventilaţie-atelectazii).

Concluzie: tulburările de ventilaţie, insuficienţa respiratorie, sunt fenomene posibile la nou-născutul la termen, dar mai ales la prematur.

• **Funcţia cardio-vasculară**

Particularităţile cardio-circulatorii în viaţa intrauterină:

1) Cele două artere ombilicale transportă sângele venos fetal, oxigenarea făcându-se la nivelul spaţiilor intervilozitare placentare. Sângele arterial revine la făt prin vena ombilicală. Activitatea mai scăzută a teritoriilor hepatic şi pulmonar în viaţa intrauterină explică scurtcircuitarea lor parţială prin existenţa celor trei şunturi. În acest fel, plămânul nu primeşte decât 7% din debitul ventricular în viaţa intrauterină. Ventriculul dominant la făt este cel drept, acesta asigurând expulzia a 66% din debitul ventricular combinat.

2) Şunturile din viaţa intrauterină:

a) **ductul venos Arantius** şuntează parţial ficatul prin deschiderea sa direct în VCI;

b) **foramen ovalae** asigură trecerea unei părţi a sângelui oxigenat din atriul drept în cel stâng;

c) **canalul arterial** leagă artera pulmonară de aortă şi asigură devierea unei părţi din sângele arterial spre circulaţia sistemică. Ultimele două funcţionează mai ales datorită rezistenţei vasculare pulmonare şi presiunii crescute în artera pulmonară la făt.

După expulzie se produc modificări importante în funcţia circulatorie:

1. **întreruperea circulaţiei placentare** are drept consecinţă creşterea rapidă a presiunii şi rezistenţei vasculare sistemice;
2. **creşterea fluxului sanguin pulmonar şi închiderea canalului arterial** (funcţională în prima zi) duc la scăderea rezistenţei în mica circulaţie (în primele 24 h se reduce la 1, iar la sfârşitul primei săptămâni se apropie de valorile de la adult);
3. **închiderea funcţională a ductului venos** (prin scăderea debitului) începe din prima zi, iar cea *anatomică* (ţesut conjunctiv) are loc în decurs de 2-8 săptămâni;
4. **foramen ovalae** – închidere anatomică la sfârşitul primei săptămâni.

Valorile normale: AV = 120-140/min, TA = 70-80/50 mm Hg.

• **Funcţia digestivă**

În primele 3-4 zile postnatal, tubul digestiv este steril, ulterior va fi colonizat cu bacil Bifidus. **Din săptămâna 28-30 iu** începe secreţia acidă a glandelor gastrice şi a principalelor enzime digestive (peptidazele, lipazele sunt prezente la naştere şi vor fi stimulate de alimentaţie). **pH-ul** gastric la naştere este neutru (prin ingestie de lichid amniotic).

Din punct de vedere enzimatic, tubul digestiv al nou-născutului este perfect adaptat alimentaţiei cu lapte de mamă.

Funcţia motorie – este posibilă o imaturitate a coordonării faringo-esofagiene şi un tonus al sfincterului esofagian inferior cu tendinţă la regurgitaţii sau vărsături, ce dispar după 1-2 luni.

Meconiul (primul scaun) se elimină în primele **6-24 h (maximum 48 h)**; este brun-verzui, steril, conţine săruri biliare, pigmenţi, lipide, celule din epiteliul digestiv. Eliminarea sa întârziată sau lipsa eliminării în primele 48 h poate semnifica sindrom subocluziv.

• **Funcţia hepatică**

În ansamblu există imaturitate enzimatică şi funcţională, consecinţa mai importantă fiind insuficienţa:

a) conjugării bilirubinei;

b) excreţiei bilirubinei conjugate;

c) excreţiei biliare;

d) sintezei proteice (f. de coagulare + deficit tranzitor V_k → posibilitatea bolii hemoragice a nou-născutului).

Factor II (protrombina)
Factor VII (proconvertina)
Factor IX — Factorii deficitari → valori minime în săptămâna 1
Factor X — Valorile adultului atinse la vârsta de 14-30 zile
Factor XI
Factor XII

Concentraţia serică V_k de 10 x < adult

• **Funcţia renală**

În perioada postnatală începe o îmbunătăţire a parametrilor funcţionali renali:

1. filtrarea glomerulară creşte prin creşterea fluxului sanguin glomerular;
2. scade spaţiul extracelular (la naştere – 35-40% din greutate);
3. creşte capacitatea de concentrare (osmolaritatea iniţială 600-700 mOsm/l) prin încărcarea osmotică o dată cu alimentaţia lactată;
4. transportul tubular deficitar se normalizează progresiv.
   - Rezerva funcţională redusă din primele săptămâni poate determina decompensarea în caz de suprasolicitări (acidoză şi edeme).
   - Prima micţiune în primele **6-24 h** (maximum 48 h).
   - Diureza **50-100 ml/zi** creşte la 300 ml/zi la 7 zile. Numărul de micţiuni **10-20/zi**.

• **Sistemul hematologic**

Tabloul sanguin specific perioadei perinatale:

1. volumul sanguin total scade după primele 3 zile de la 85-90 ml/kg la 75-80 ml/kg;
2. poliglobulie cu valori mari ale Hb ce scad ca urmare a hemolizei de la 16-18 g% la 14 g%;
3. macrocitoză (diametrul hematiilor 8-8,5 μ), normocromie, fragilitate crescută, permeabilitate membranară crescută, DMV 60-90 zile;
4. reticulocitoză 3-5% la naştere, scade la 1% la 7 zile;
5. leucocitoză 15-30 000/mm^3, cu neutrofilie (70%) în primele 7 zile;
6. Hb F 80-90% la naştere, 1-2% la 1 an;
7. deficitul factorilor coagulării.

• **Sistemul imun**

1. Reacţia inflamatorie şi fagocitoza sunt diminuate, cu toate că numărul de leucocite şi PMN este normal sau crescut.

2. Sinteza Ig proprii posibilă (Ig G şi Ig M); majoritatea sunt Ig G de proveniență maternă (transplacentar).
3. Prezența în sângele nou-născutului a Ig M[1] este de obicei semnul unei infecții intrauterine.
4. Sinteza de Ig A este absentă la naştere, la scurt timp apar Ig A secretorii (decelabile în secreția lacrimală).
5. Opsonizarea este deficitară (complementul şi properdina au valori mai mici ca la adult).

TERMOREGLAREA

În perioada postnatală există o tendință la poikilotermie. Temperatura medie de confort este de 23°C. Explicația se bazează pe un dezechilibru între cele două componente ale termoreglării.

Tabelul 4

1) **Termoliză** de 4 x > copilul mare, adult	2) **Termogeneză** scăzută
Raportul suprafață corporală/ greutate favorizează pierderea de căldură	**Grăsime brună**[2] – sursa principală la nou-născut
Țesut adipos hipodermic redus	**Metabolism hepatic şi muscular** reduse (sursa principală la adult)

Tabelul 5. Evaluarea nou-născutului la 1, 5, 10 minute de la naştere SCORUL APGAR (Virginia Apgar, 1953)

Semne	0	1	2
AV	Absent	< 100/min	> 100 min/min
Efort respirator	Absent	Plâns slab	Plâns viguros
Tonus muscular	0	Uşoară flexie	Flexie normală
Reflex iritabilitate	0	Prezent, slab	Plânge
Colorație	Paloare/cianoză	Periferic, cianotic, central roz	

ÎNGRIJIREA ÎN MATERNITATE A NOU-NĂSCUTULUI

1) Baia nou-născutului:
   a) nu se face în primele ore;
   b) nu se insistă pentru îndepărtarea vernixului;
   c) se recomandă apă sterilă.

[1] Ig M au greutate moleculară mare şi nu traversează placenta.

[2] Grăsimea brună reprezintă 5% din greutate, fiind distribuită cervical, periaortic, perirenal, subscapular. Conține adipocite cu numeroase mitocondrii, fiind bogat vascularizată, foarte activă metabolic şi sub controlul SNV simpatic.

2) Cordonul ombilical:
   a) pensat, ligaturat, secționat – 1,5-2 cm de inserție;
   b) pansament 2 zile, alcool 70°, apoi facultativ;
   c) baia parțială până la cicatrizarea plăgii ombilicale.
3) Profilaxia oftalmiei gonococice:
   a) nitrat de Ag 1% aplicat imediat după naştere.
4) Profilaxia sindromului hemoragic:
   a) vitamina K 1 mg im.
5) Tetele screening ce trebuie efectuate fiecărui nou-născut sunt cele pentru diagnosticul:
   a) hipotiroidismului congenital;
   b) fenilcetonuriei;
   c) galactozemiei.
6) Inițierea profilaxiei rahitismului:
   a) metoda clasică – se practică administrarea de vitamină D im 200 000 UI + Ca^{2+} din ziua 3;
   b) metoda modernă – 500 – 1 500 UI/zi po.
7) Vaccinarea BCG:
   a) ziua 4 de la naştere;
   b) greutate > 2 500 g;
8) Vaccinare antihepatită B:
Engerix B în prima zi 10 µg/doză, im, sc sau id.

PREMATURUL

Nou-născutul rezultat din sarcina cu VG ≤ 37 săptămâni, având în majoritatea cazurilor o greutate ≤ 2 500 g şi o talie ≤ 47 cm. Grade: I, II, III, IV.

Tabelul 6. Etiologia prematurității

Factori socio-economici	**Medicali**
Familii dezorganizate	Boli acute/cronice materne
Toxice, muncă fizică	diabet matern
Medico-chirurgicali	cardioaptii
Traumatisme	nefropatii
Uter infantil, malformat, tumori uterine	hepatopatii
Sechele anexiale	boli autoimune
Incompetență cervicală-antecedente de naştere prematură	**Neonatali**
	Incompatibilitate Rh
Placenta praevia, decolarea de placentă	Incompatibilitate ABO
	Anomalii cromozomiale
Rupere precoce de membrane	
Gemelaritate, sarcini apropiate	

PARTICULARITĂȚI MORFOLOGICE ALE PREMATURULUI

1) Extremitatea cefalică:
   a) capul 1/3 din lungime;
   b) suturile deschise;
   c) FA şi FP larg deschise;
   d) aparentă exoftalmie (orbita insuficient dezvoltată);
   e) absența bulei Bichat;
   f) pilozitate facială (gene, sprâncene) absentă < 24-27 săptămâni.
2) Pavilionul urechii – elasticitate redusă (plastic).
3) Tegumentele:
   a) subțiri, vase bine vizibile, roz închis;
   b) țesut subcutan redus;
   c) şanțurile palmo-plantare reduse numeric şi ca profunzime;
   d) vernix absent sub 36-38 săptămâni. Acoperă tot corpul, poate fi verde-gălbui în condiții de hipoxie intrauterină;
   e) lanugo lung şi fin, dispare de pe față şi ½ superioară a corpului după 32-37 săptămâni;
   f) fanerele – marginea liberă a unghiilor nu depăşeşte vârful degetelor sub 32 săptămâni.
4) Glandele mamare:
   a) sub 34 săptămâni: areola şi mamelonul sunt plane.
5) Organe genitale externe 29-36 săptămâni:
   a) clitorisul şi labiile mici proeminente, neacoperite de labiile mari;
   b) burse scrotale mici;
   c) testiculii flotanți în canalul inghinal sau sus situați în scrot;
   d) nu fac criză genitală.

PARTICULARITĂȚI FUNCȚIONALE ALE PREMATURULUI

1) APARAT RESPIRATOR
   a) imaturitate a centrilor de reglare;
   b) secreție insuficientă de surfactant pulmonar;
   c) schelet toracic cu osificare redusă, forța musculaturii respiratorii scăzută;
   d) elasticitate pulmonară redusă;
   e) incompleta capilarizare a alveolelor.

Efecte:
- 10% fac detresă respiratorie;
- crizele de apnee şi cianoză sunt frecvente;
- polipnee, ritm neregulat;
- tiraj intercostal şi subcostal, xifoidian;
- tendință pronunțată la producerea de atelectazii.

2) APARAT CARDIOVASCULAR
   a) AV 160-180/min;

   b) ritm embriocardic;
   c) fragilitate capilară crescută cu risc hemoragii intracraniene şi pulmonare;
   d) tendință la menținerea deschisă a canalului arterial;
   e) tendință la hipoTA şi hipovolemie.
3) SÂNGE
   a) volumul plasmatic în primele 24 h > ca la nou-născutul la termen;
   b) hemoliză cu anemie secundară mai precoce;
   c) factorii de coagulare şi vitamina K mai reduse.
4) APARAT DIGESTIV
   a) reflexul de supt este absent < 33-34 săptămâni, capacitatea gastrică este redusă – alimentația se face prin gavaj;
   b) imaturitate funcțională hepatică:
      i) glucuronoconjugarea;
         (1) icter mai intens şi prelungit, cu risc de icter nuclear;
         (2) deficit de metabolizare a unor medicamente (cloramfenicol – sindrom cenuşiu);
      ii) hipoproteinemie – tendință la edeme;
      iii) hipoprotrombinemia – sindrom hemoragipar.
   c) maturitatea:
      i) motilității şi secreției de mucus (calitativ);
      ii) sintezei de Ig A secretor;
      iii) enzimelor lipolitice şi amilolitice.
5) METABOLISM
   a) hipoglicemie;
   b) hipocalcemie;
   c) risc de convulsii metabolice;
   d) acidoză metabolică compensată respirator
   e) hiperazotemie tranzitorie.
6) TERMOREGLAREA
   a) poikilotermie foarte accentuată;
   b) termogeneză redusă;
   c) termoliză de 4 ori mai mare ca la termen:
      i) accentuată când nu se utilizează incubator cu umiditate, temperatură adecvată, închis.
7) APARAT EXCRETOR
   a) deficit de filtrare şi concentrare a urinei;
   b) deficit de reglare acido-bazică cu tendință accentuată la acidoză şi retenție azotată;
   c) necesar de lichide 50 ml/kg 1 zi → 110-120 ml/kg;
   d) necesar Na 5 mEq/kg/zi la VG < 30 săptămâni;
   e) menținerea diurezei 1-2 ml/kg/h;
   f) menținerea osmolarității 270-290 mOsm;

g) evaluarea edemelor/SDA – cântărire la 8 h.

8) IMUNITATEA

a) deficit de imunitate nespecifică;

b) deficit de imunitate specifică.

COMPLICAȚIILE PREMATURITĂȚII

1) Sindromul de detresă respiratorie.

2) Hemoragiile intracraniene.

3) Retinopatia prematurului – până la dezlipire totală de retină cu cecitate secundară:

a) imaturitatea vaselor retiniene;

b) oxigenoterapie hiperbară şi prelungită.

4) Icterul sever cu BRI.

5) Anemia precoce a prematurului:

a) normocromă;

b) după 6 săptămâni.

6) Deficite cognitive, motorii, tulburări de comportament.

7) Retardul de creştere poate persista până la 3 ani.

DISMATURUL (NOU-NĂSCUTUL MIC PENTRU VÂRSTA GESTAȚIONALĂ)

Dismaturul este nou-născutul a cărui greutate la naştere se situează sub precentila 10 pentru vârsta gestaţională. Dismaturitatea reprezintă consecința retardului creşterii intrauterine (RCIU) fiind vorba, de cele mai multe ori, de nou-născuți cu VG 38-42 săptămâni şi greutate la naştere < 2 500 g.

Incidența dismaturității este dependentă de mulți factori, dintre care:

1) condițiile socio-economice, fiind mai mare (8-9%) în țările cu nivel de trai scăzut, față de țările dezvoltate economic (2-3%). Stresul în sarcină favorizează dismaturitatea;

2) talia maternă (dismaturitatea este mai frecventă la mame cu talie mică);

3) antecedente materne de copii născuți dismaturi;

4) sexul fetal (masculin mai predispus).

Factorii favorizanți

1) Materni:

a) hipoxie cronică (boli cronice cardiace, respiratorii);

b) HTA, eclampsia;

c) diabet zaharat, nefropatii cronice, TBC;

d) fumatul – direct proporțional cu numărul de țigări/zi;

e) drogurile, cafeaua, alcoolul.

2) Placentari:

a) dezlipirea prematură, anomalii de inserție;

b) infarcte placentare;

c) tumori, fibroame, placentă de mici dimensiuni.

3) Fetali:

a) anomalii cromozomiale;

b) infecții intrauterine (TORCH);

c) sarcina gemelară (transfuzii fetale);

d) malformații congenitale (MCC, renale);

e) arteră ombilicală unică[1].

Clinic aspectul depinde de momentul instalării RCIU.

1) **Tipul I** – debut 0-6 luni, afectează egal G, T, PC, placenta.

2) **Tipul II** – debut 6-8 luni, afectează G, mai puțin T, PC.

3) **Tipul III** – debut > 8 luni, afectează G, mai puțin ca în tipul II, T şi PC aproximativ normale, aspect de copil lung şi slab, facies înfometat, recuperează ponderal mai repede ca un prematur de aceeaşi greutate.

Complicații imediate posibile:

1) suferință hipoxică la naştere;

2) hemoragie pulmonară;

3) hipoglicemie;

4) hipocalcemie;

5) policitemie – Hb valori mari 18-20 g%.

Prognostic

Depinde în mare măsură de momentul de debut al RCIU. Morbiditatea este mai crescută în primii 2 ani postnatal.

Tipul I: deficit staturo-ponderal permanent, retard neuro-psihic frecvent, posibil malformații asociate.

Tipul II: întârzierea creşterii, retard neuro-psihic frecvent.

Tipul III: creştere normală, recuperare rapidă, cu condiția să nu existe factori asociați (infecții intrauterine, malformații).

ALIMENTAȚIA NOU-NĂSCUTULUI

1) Normoponderal

a) Alimentul ideal pentru nou-născutul la termen este laptele matern

b) În cazul hipo- sau agalactiei materne, a contraindicațiilor alimentației naturale sunt preferate formule adaptate sau semiadaptate, nu lapte de vacă.

c) Nou-născutul este pus la sân imediat postnatal, fără beneficiu nutritiv efectiv, dar metoda asigură stimularea reflexului de supt şi consolidează relația afectivă.

d) Colostrul reprezintă secreția lactată din primele 3 zile cu transformare progresivă în laptele propriu-zis.

e) Stimularea zonei mamelonare reprezintă un mijloc de menținere a secreției de prolactină.

[1] Arteră ombilicală unică în afară de asocierea cu retardul creşterii intrauterine se mai poate asocia frecvent şi cu malformații renale.

f) Eliberarea ocitoninei (supt) are efecte pe canalele galactofore asigurând şi revenirea rapidă a dimensiunilor uterului.
g) Ragadele (consecinţa unei igiene precare, cu risc crescut de suprainfecţie) necesită expunerea sânului la aer (uscarea), mulsul sânului şi administrarea laptelui cu linguriţa.

2) Prematurul

a) Alimentat cu lapte matern nefortificat creşte global mai lent (ponderal, talie, perimetre).
b) Laptele în naşterea prematură are compoziţie diferită: proteine mai crescute, glucide scăzute, acizi graşi polinesaturaţi, colesterol, fosfolipide, crescute, Ca, P inadecvate pentru prematurii de grad mare, Na, Cl crescute.
c) Lăpturile adaptate prematurului au modificări ale conţinutului de proteine, Ca, P, Cu, Fe, Na, Zn, glucide.
d) La prematur este necesară profilaxia carenţei de vitamină E (lipsa ei produce anemie vitamino-E dependentă). Sub greutatea de 1 500 g la naştere se indică vitamina E 50 μg/kg (α-tocoferol).

Tabelul 7

Necesar	Kcal/kg/zi
Întreţinere	50
Creştere	25-35
Activitate	0-15
Stres termic (frig)	0-10
Alimentaţie	10
Pierderi (scaun)	10-20
Total	95-120

Contraindicaţiile alimentaţiei cu lapte matern **sunt foarte rare şi pot ţine de factori materni sau de copil**:

1) Mama
a) Bolile acute ale mamei reprezintă de obicei o contraindicaţie relativă, alimentaţia se reia dacă boala are o evoluţie de scurtă durată.
b) Bolile cronice ale mamei: neoplazii, psihopatii, TBC.
c) Infecţii sau abcese ale sânului.
d) Mameloane ombilicate sau alte leziuni locale ce împiedică alăptarea.
e) Factori sociali – copii abandonaţi sau încredinţaţi pentru adopţie.

2) Copil
a) Bolile acute reprezintă o contraindicaţie relativă. Când afecţiunea nu este foarte gravă sunt indicate mulsul şi administrarea cu linguriţa a laptelui matern pe perioada acută a bolii.

b) Mecanice: cheiloschizis server sau palatoschizis.
c) Boli metabolice: galactozemie congenitală, fenilcetonurie, intoleranţă la lactoză.

Eliminarea medicamentelor prin laptele matern

Din nefericire, informaţiile fundamentate ştiinţific legate de această problemă nu sunt complete. Factorii ce contribuie la creşterea transportului medicamentelor în laptele matern sunt:

1. Liposolubilitatea.
2. Caracterul alcalin al unor medicamente (antihistaminice, teofilina, antidepresivele, opiaceele) le face mai susceptibile de a fi excretate prin lapte al cărui pH normal este de 6,6-7,4.
3. Medicamentele care nu se leagă la proteinele plasmatice.
4. Medicamentele în stare neionizantă.
5. Medicamentele cu greutate moleculară mică.

Tabelul 8

Contraindicate	Utilizabile în cazul monitorizării mamei şi copilului	Permise
Săruri de aur	Aminoglicozide	Codeina
Indometacin	Cotrimoxazol	Paracetamol
Fenilbutazonă	Etambutol	Salicilaţii[2]
Cloramfenicol	HIN	Peniciline, cefalosporine
Tetraciclină	Clonidină	Metronidazol
Litiu	Diuretice	Eritromicină
Estrogeni[1]	Antidepresive	Rifampicină
Antimetaboliţi	Carbamazepină	Betablocanţi
Atropină	Fenitoin	Digoxin
Ergotamină	Primidonă	Heparină
Opiacee	Carbimazol	Hidralazină
	Contraceptive orale	Metil dopa
	Thiouracil	Varfarină
	Antagonişti ai receptorilor H_2	Barbiturice[2]
	Antihistaminice	Benzodiazepine[2]
	Teofilina	Valproat de sodiu
		Corticosteroizi[2]
		Progesteron
		Bronhodilatatoare inhalatorii

[1] În doze mari
[2] Numai în regim de dozaj minim

TRAUMATISMELE MECANICE LA NAŞTERE

EXTREMITATEA CEFALICĂ

Bosa serosanguinolentă – *caput succedaneum*

Edem şi hemoragie la nivelul tegumentului şi ţesutului subcutanat al scalpului, la suprafaţa periostului, ce apar exclusiv la cei născuţi în prezentaţie craniană (aspiraţie de părţi moi).

Colecţie păstoasă, care lasă godeu, localizată frecvent parietooccipital drept (OIS) ce depăşeşte suturile (diferenţierea de cefalhematom) şi dispare spontan, fără tratament, adesea putând intensifica icterul.

Cefalhematomul

Întâlnit la 1% dintre copii, reprezintă o sângerare subperiostală ce evoluează spre o colecţie elastică ce se poate asocia sau nu cu o bosă serosanguinolentă. Alte asocieri posibile sunt cu fracturi craniene sau, mai rar, cu hemoragii intracraniene. Poate determina icter mai intens şi prelungit. Evoluţia se face cu calcificare periferică în cursul primei luni, urmată de resorbţie în decurs de 2-3 luni.

Diferenţierea de fractura de oase craniene este uneori necesară, periferia tare a cefalohematomului putând sugera o fractură prin înfundare, şi de bosa serosanguinolentă, prin faptul că nu depăşeşte suturile.

Paralizia facială centrală sau periferică

Consecinţa lezării neuronului motor periferic (frecvent) sau central (rar). Apare de obicei la 24-48 h după aplicarea de forceps sau în cazul unui contact prelungit între craniu şi promontoriul matern în cazul travaliilor prelungite. Clinic se caracterizează prin imposibilitatea închiderii ochiului şi coborârii comisurii bucale la plâns, de partea afectată. Dispare spontan în 7-14 zile în cele mai multe cazuri.

Fracturile oaselor craniene în general nu necesită tratament, cele cu înfundare apar în cazul utilizării forcepsului sau compresiei prelungite a craniului la nivelul promontoriului matern. Fracturile mari se pot însoţi de contuzii cerebrale şi impun consult neurologic.

TRAUMATISMELE MEMBRELOR

Fractura de claviculă

Reprezintă cel mai frecvent tip de fractură la naştere, produsă la degajarea umerilor, în cazul macrosomilor, în expulziile dificile, cu prezentaţie craniană, sau în pelviană la extensia braţelor.

Fractură incompletă, în lemn verde; rar completă.

Tratament analgezic, imobilizare 7-10 zile în „salut roman".

Paralizia de plex brahial se produce ca urmare a flexiei laterale excesive, rotaţiei sau tracţiunii în regiunea cervicală.

Paralizia de plex brahial superior Erb-Duchenne

Cea mai frecventă paralizie de plex brahial, având clinic aspectul unui membru superior flasc, în abducţie, rotat intern, cu palma în pronaţie. Este posibilă asocierea cu paralizia de nerv frenic.

Tratamentul constă din imobilizare intermitentă (2-3 h/zi), precoce, apoi permanent 6 luni, şi ulterior intermitent (noaptea încă 6 luni).

Paralizia de plex brahial inferior Klumpke

Este mai rară, mai gravă şi se caracterizează prin mână care atârnă inert, cu flexie pe antebraţ şi imobilitate totală din articulaţia pumnului.

Evoluţia este dependentă de gravitatea secţiunii nervilor. Cazurile fără rupturi ale nervilor se vindecă în 1-6 luni.

HEMORAGIILE INTRACRANIENE

1. **Hemoragia subdurală**
   a) Poate apărea la nou-născuţii la termen cu traumatism obstetrical. Este rar întâlnită la prematuri.
   b) Cel mai frecvent legată de naştere:
      i) Macrosomi, mamă cu pelvis mic.
      ii) Travaliu precipitat sau foarte prelungit.
      iii) Aplicaţie de forceps sau vidextracţie.
   c) Diagnostic
      i) CT cerebral reprezintă metoda ideală.
      ii) PL nu este absolut necesară, dar dacă este efectuată arată creşterea albuminorahiei şi numeroase hematii în LCR.
   d) Conduita
      i) Este ideală stabilirea precoce a diagnosticului.
      ii) Intervenţia neurochirurgicală promptă cu evacuarea colecţiei este indicată în cazul în care apar semne de deteriorare neurologică.
      iii) În cazul în care pacientul se menţine stabil neurologic, singura conduită este cea conservatoare.
   e) Prognostic
      i) Foarte rezervat în cazul laceraţiilor importante ale *tentorium*-ului sau ale *falx cerebri*. Majoritatea acestor cazuri sunt fatale.
      ii) Evoluţia este favorabilă la peste 90% din cei ce supravieţuiesc intervenţiei neurochirurgicale prompte; în cazurile în care nu s-a intervenit chirurgical la momentul oportun, mortalitatea poate ajunge la 30-40%.
2. **Hemoragia subarahnoidiană**
   a) Relativ frecventă, mai ales la nou-născuţii la termen.
   b) De obicei apărută secundar traumatismului şi/sau hipoxiei la naştere.
   c) Poate îmbrăca forme benigne, fără manifestări decelabile la examenul cinic.
   d) Formele mai severe se manifestă prin convulsii sau crize de apnee.
   e) Deteriorările catastrofale prin hemoragii masive sunt foarte rare.

f) Diagnostic
   i) CT cerebral reprezintă metoda ideală. ETF nu este utilă în majoritatea cazurilor.
   ii) PL nu este obligatorie, dar când este efectuată poate arăta albuminorahie crescută şi prezenţa de hematii în LCR.
g) Prognosticul este în general bun.
   i) Până la 50% din copiii cu convulsii în perioada iniţială au evoluţie favorabilă.
   ii) Sechela cea mai importantă ce poate apărea este hidrocefalia care poate avea un debut tardiv.

3. Hemoragia intracerebeloasă

a) Foarte rară, de obicei asociată unei naşteri traumatizante sau hipoxiei.
   i) Mai frecvent asociată prematurităţii.
   ii) Întâlnită în până la 15-25% din autopsiile efectuate la prematurii cu greutate de < 1 500 g. Nu este caracteristică nou-născuţilor normoponderali.
b) Sunt descrise 4 tipuri
   i) Hemoragiile primitiv intracerebeloase.
   ii) Infarctele venoase.
   iii) Hemoragii secundare extinderii celor intraventriculare sau subarahnoidiene.
   iv) Lacerații traumatice.
c) Manifestările clinice sunt reprezentate de semne de compresie la nivelul trunchiului sau secundare creşterii dimensiunilor ventriculare datorită absorbţiei insuficiente a LCR:
   i) Crizele de apnee, tulburările de ritm respirator, bradicardia apar în hemoragiile importante.
   ii) Se poate asocia şi bombarea fontanelei anterioare.
d) Diagnostic
   i) CT cerebral este necesar pentru a obţine secţiuni cerebeloase complete.
   ii) Când este importantă se poate vizualiza şi prin ETF.
e) Conduita
   i) În cele mai multe cazuri – tratament de susţinere a funcţiilor vitale.
   ii) Dacă evoluează spre hidrocefalie, sunt necesare PL repetate sau şunt ventriculo-peritoneal pentru scăderea presiunii LCR.
f) Prognosticul
   i) Este foarte rezervat la prematuri.
   ii) Mult mai bun în cazul nou-născuţilor la termen diagnosticaţi precoce.

4. Hemoragiile peri- şi intraventriculare

a) Hemoragia intraventriculară reprezintă tipul cel mai frecvent şi cel mai grav de hemoragie intracraniană la nou-născut.
b) La prematur, matricea germinală din vecinătatea ventriculilor laterali este bogat vascularizată şi foarte susceptibilă la hemoragii; majoritatea hemoragiilor debutează la acest nivel.
c) Pe măsură ce gestaţia continuă, această regiune vasculară involuează, susceptibilitatea şi riscul pentru hemoragii scăzând.
d) La nou-născutul la termen hemoragiile intraventriculare debutează la nivelul plexurilor coroide.
e) Factori de risc
   i) Prematuritatea.
   ii) Factorii ce determină schimbări brutale ale fluxului cerebral;
      (1) modificările rapide ale PaO_2 sau $PaCO_2$;
      (2) modificările rapide ale presiunii în aortă ca urmare a unei perfuzii rapide sau a administrării rapide de substanţe vasopresoare.
   iii) Factorii ce interferă cu fluxul cerebral normal;
      (1) sindromul asfixic ce interferă cu mecanismele de autoreglare cerebrală;
      (2) hipocapnia;
      (3) hipotensiunea sistemică;
      (4) canal arterial permeabil larg cu şunt important stânga-dreapta;
      (5) creşterea presiunii venoase datorită unui pneumotorax sau creşterii presiunii intratoracice.
   iv) Traumatismul la naştere.
   v) Perfuzia rapidă de soluţii hipertone.
      (1) Bicarbonatul de sodiu.
      (2) Glucoza hipertonă.
f) Manifestări clinice
   i) Formele catastrofale – corespund hemoragiilor acute, masive.
      (1) evoluează rapid (minute-ore), cu semne de severitate, adesea progresive spre deces.
      (2) semnele neurologice: stupor, comă, convulsii generalizate, postură de decerebrare, midriază fixă, absenţa nistagmusului la stimularea vestibulară, hipoventilaţie, apnee şi tetrapareze flasce.
      (3) alte modificări asociate: FA în tensiune, suturi dehiscente, scăderi ale Hb şi Ht, bradicardie, hipotensiune,

instabilitate termică, acidoză metabolică, intoleranță la glucoză și secreție inadecvată de ADH.

(4) semnele enumerate pot fi foarte asemănătoare tabloului de sepsis. Hemoragia intraventriculară trebuie avută în vedere în diagnosticul diferențial.

ii) Formele intermitente (sindrom saltator): semne mai discrete inițial, evoluează în decursul mai multor ore, evoluția nefastă este mai rară.

(1) semnele tipice sunt modificările nivelului conștienței, alterarea motilității spontane, hipotonie, modificări discrete ale poziției și/sau mișcărilor globilor oculari și anomalii respiratorii.

(2) scăderi ale Hb și Ht, aparent neexplicabile.

iii) Formele silențioase de hemoragie:

(1) nu se constată semne în momentul hemoragiei, pacientul putând să devină simptomatic ulterior, mai ales când se asociază hidrocefalia.

(2) semne de hidrocefalie:

(a) creșterea rapidă a PC;

(b) suturi dehiscente și bombarea FA;

(c) apnee sau tulburări respiratorii;

(d) somnolență, letargie.

g) Diagnostic

i) ETF este metoda optimă. CT și RMN pot deveni utile în urmărire și prognostic, nefiind însă necesare în diagnosticul și evaluarea inițială a hemoragiilor acute.

ii) În cazul în care se efectuează PL, LCR va conține un număr mare de hematii, proteinorahia va fi crescută și glicorahia scăzută.

h) Screening

i) ETF se va practica în primele 72 h, apoi între 7 și 10 zile de viață.

ii) ETF va fi solicitată în toate cazurile în care se suspectează clinic o hemoragie intraventriculară.

iii) Nou-născuții cu greutate foarte mică (< 1 000 g) sau cei suspectați de a avea sechelele suferinței hipoxic-ischemice la naștere (leucomalacii periventriculare) trebuie examinați imediat postnatal și urmăriți apoi periodic.

iv) Clasificarea Papile a gradelor de HIV (tabelul 9):

(1) gradul I: subependimară limitată la nivelul matricei germinale;

(2) gradul II: intraventriculară fără distensie ventriculară;

(3) gradul III: intraventriculară cu distensie ventriculară;

(4) gradul IV: ventriculară cu extindere parenchimatoasă, descrisă adesea ca ecodensități intraparenchimatoase. Acestea par să corespundă unei hemoragii postinfarctizări venoase.

i) Măsuri de tratament

i) Fenobarbital iv[1] profilactic la cei cu greutate < 1 800 g.

ii) Indometacin a cărui eficiență este susținută de studii recent efectuate.

iii) Măsuri generale.

iv) Anticonvulsivant în caz de apariție a convulsiilor.

v) Pentru gradul I se vor efectua ETF repetate pentru eventuala extindere (20%).

vi) Pentru gradul II se vor efectua ETF repetate:

(1) dacă ventriculii se mențin stabili, conduita este cea de la gradul I

(2) dacă ventriculii încep să de dilate se tratează similar cu cele de gradul III.

vii) Pentru gradul III și IV:

(1) se vor efectua ETF repetate pentru a evalua creșterea dimensiunilor ventriculare.

(2) dacă dilatațiile sunt progresive se vor efectua PL repetate, volumul de LCR extras va fi cel ce se scurge spontan. Frecvența PL depinde de starea clinică, răspunsul terapeutic și posibilitatea efectuării acestei manevre.

(3) diuretice pentru scăderea producției de LCR – furosemid sau acetazolamidă. Pot determina acidoză metabolică, de aceea utilizarea lor la copiii cu afectare cronică pulmonară trebuie făcută cu prudență.

(4) practicarea PL se va întrerupe în cazul în care dimensiunile ventriculare se mențin stabile timp de o săptămână și LCR este normal (celularitate și chimie). ETF se va repeta după o săptămână. Dacă se constată creșterea dimensiunilor ventriculare se reiau PL.

(5) pacienții care nu răspund la PL repetate (nu tolerează procedura, volumul LCR inadecvat) trebuie avuți în vedere pentru instalarea unui șunt ventriculo-peritoneal sau a unui rezervor ventricular Rickhman.

j) Complicații:

(1) Acute:

(a) multiple alterări de cauză centrală: crize de apnee, aritmii, instabilitate vasomotorie,

(b) secreție inadecvată de ADH,

[1] Fenobarbitalul pentru administrarea intravenoasă nu este utilizat în țara noastră, singura formă injectabilă fiind cea intramusculară.

(c) convulsii.
(2) Pe termen lung:
(a) retard psiho-motor;
(b) porencefalie;
(c) întârzieri ale limbajului şi vorbirii.
(3) Hidrocefalia
(a) comunicantă este forma cea mai frecventă, apare în 20% din HIV. Poate răspunde la diuretice şi/sau PL repetate;
(b) necomunicantă este rară, întâlnită în 5-10% din hidrocefaliile posthemoragice. Se poate produce când apeductul lui Sylvius sau foramina sunt obstruate şi necesită intervenţie neuro-chirurgicală.
(c) pentru diagnosticul diferenţial mai precis al celor două forme se poate practica cisternografie lombară cu radioizotopi.

Tabelul 9. Clasificarea hemoragiilor conform criteriilor CT (Burnstein, Papile şi col.)

Stadializarea hemoragiilor intracraniene	
Stadiul I	hemoragie localizată strict subependimar (matrice germinativă)
Stadiul II	hemoragie subependimară sau cu extindere în ventriculul lateral, fără dilataţie a acestuia (ocupă < 50% din volumul ventricular)
Stadiul III	hemoragie subependimară cu extindere şi dilataţii la nivelul ventriculilor (ocupă < 50% din volumul ventricular)
Stadiul IV	hemoragie intraventriculară cu extindere intracerebrală: a) hemoragie mică – leucomalacie periventriculară b) hemoragie mare – infarcte hemoragice ale substanţei albe periventriculare

Tabelul 10. Clasificarea ecografică a hemoragiilor intracraniene

Hemoragie subependimară (stadiul I) – densităţi rotund-ovalare în şanţul talamo-caudat

Hemoragiile intraventriculare (stadiul II şi III) cu amploare diferită; material hiperecogen în lumenul ventricular. Hemoragiile care ocupă peste jumătate din volumul ventricular stadiul III cu dilataţii moderate → importante ale ventriculilor

Hemoragiile parenchimatoase (emisfere) – stadiul IV

ANEMIA PRECOCE LA NOU-NĂSCUT

Un nou-născut este considerat anemic când valorile Hb şi Ht sunt mai mici sau egale cu cele prezentate în tabelul 11:

Tabelul 11

	Nou-născut la termen	Prematur
Hb	< 13,5 g %	12 g %
Ht	< 42%	< 38%

Tabelul 12. Factorii etiologici

Hemoragii	Hemoliză	Insuficienţa producţiei
Transfuzie feto-maternă	Izoimună	Infecţii
Transfuzie feto-fetală (gemeni)	Autoimună	Medicamente
Tranfuzie feto-placentară	Infecţii bacteriene/virale	A. Blackfan-Diamond
Cauze obstetricale: dezlipire de placentă, incizia placentei în cursul cezarienei, ruptură CO, anomalii vasculare	Hemoglobinopatii şi talasemii	Anemii sideroblastice
Hemoragii interne/externe (splenică, hepatică, intracraniană, cefalhematom). Trebuie investigat pentru o eventuală tulburare de coagulare	Defecte enzimatice (G6PD)	Osteopetroză
	Defecte de membrană (sferocitoză)	

Diagnostic

1. **Anamneză**: antecedentele familiale, materne, obstetricale.
2. **Clinic**:
   - Examenul atent al placentei.
   - Examenul fizic: semne de traumatism, sediile evidente ale sângerărilor, hepatosplenomegalie, echimoze, peteşii sau purpură.

3. **Paraclinic** (recoltarea se face înaintea transfuziei):
   - Hemogramă, frotiu, indici eritrocitari, reticulocite.
   - Grup sanguin, Rh, test Coombs direct, testul Kleinhauer-Betcke la mamă.
   - Studii imunologice.
   - Studii de coagulare (dacă sunt indicate).
   - Hemoculturi (dacă există suspiciunea de infecție).
   - Determinarea în dinamică a Ht.

Tratament (în funcție de etiologie)

Hemoragie acută

Severitatea hemoragiei poate să nu fie reflectată direct de Ht de la naştere. Semnele de asfixie (paloare, hipoperfuzia sau semnele respiratorii) pot masca, inițial, semnele precoce de anemie, hipovolemie sau şoc. Tratamentul trebuie să se orienteze în funcție de datele de istoric, clinice coroborate cu cele de laborator.

La nou-născutul în stare de şoc este indicată administrarea imediată a unui înlocuitor de masă sanguină (albumină umană, plasmă sau ser fiziologic), urmată de administrarea de sânge în cazul în care există indicație.

Când este disponibil, este preferat sângele integral; când există deficit al factorilor de coagulare se vor utiliza masa eritrocitară şi plasmă proaspătă congelată. Se începe cu 20 ml/kg în 30-60 min, cu toate că în situația în care starea copilului este foarte gravă, sângele va fi administrat chiar cu ritm mai rapid (sub supravegherea medicului).

În urgență se va folosi sânge grupa 0, Rh negativ, dar imediat ce există sânge corespunzător izogrup izoRh va fi folosit.

Anemie cronică

Nou-născutul cu anemie severă dar stabil hemodinamic, fără semne de şoc (hipotensiune, tahicardie, hipoperfuzie) va primi masă eritrocitară. Cantitățile transfuzate vor fi însă mai mici: de exemplu 2-3 transfuzii separate a 10 ml/kg, preferabil sânge de la acelaşi donator.

Nou-născut cu anemie severă, hidrops, semne de decompensare hemodinamică, sângele trebuie administrat de urgență sub formă de exsanguinotransfuzie parțial izovolemică folosind masa eritrocitară. Administrarea unor cantități mari de sânge unui copil cu hidrops poate duce la insuficiența cardiacă congestivă.

Aspecte speciale

- Decizia tratamentului unei anemii trebuie să se sprijine pe date etiologice, severitatea anemiei şi starea clinică a bolnavului. Un nou-născut cu tablou de boală acută ce necesită ventilație mecanică poate fi transfuzat la Ht 40%, în timp ce unul cu stare clinică bună poate să nu necesite transfuzie la o valoare mai mică a Ht.
- Diagnosticul de anemie nu implică în toate cazurile transfuzie.

- Ht determinat din sângele capilar are variații mari, de aceea diagnosticul şi tratamentul trebuie să se sprijine pe determinările din sânge venos sau arterial, la care variațiile sunt mult mai mici.
- O anemie fiziologică poate apărea între 8-12 săptămâni de viață. Valorile Hb şi Ht tolerate la această vârstă sunt mult mai mici decât la nou-născut (în prima zi de viață).

BOALA HEMORAGICĂ A NOU-NĂSCUTULUI

Definiție: deficit tranzitor de factori ai coagulării vitamino-K dependenți ce se manifestă printr-o tendință la hemoragii în perioada neonatală. Prima oară a fost descrisă de C. W. Townsend (1894). Debutul este în prima săptămână de viață.

Patogenie

Vitamina K facilitează carboxilarea acidului glutamic la factorii II, VII; IX şi X, ceea ce permite legarea acestora la receptorii fosfolipidici de membrană ai trombocitelor, cu activarea procesului de coagulare. În lipsa carboxilării, aceşti factori nu se pot lega la plachete şi se produc tulburări ale procesului de coagulare. Factorii ce pot contribui la scăderea tranzitorie a activității vitaminei K la nou-născut:

1. **Fetali**
   - depozite reduse de vitamina K;
   - absența florei bacteriene care asigură în mod normal sinteza de vitamină K;
   - imaturitatea funcțională hepatică (sediul sintezei factorilor vitamino-K-dependenți).
2. **Materni**
   - lipsa vitaminei K libere în ser;
   - ingestia în sarcină a medicamentelor ce interferă cu metabolismul vitaminei K;
   - anticonvulsivante (fenobarbital, fenitoin);
   - anticoagulante (aspirină).

Disponibilitatea redusă a vitaminei K în perioada de nou-născut – deficit tranzitor de factori vitamino-K dependenți cu un maxim la 48-72 h postnatal, cu normalizare treptată până la vârsta de 7-10 zile – tendința la hemoragii există în prima săptămână de viață.

La prematur severitatea şi durata deficitului pot fi mai mari cu tendință la hemoragii mai grave şi cu durată mai lungă.

Manifestări clinice

Manifestări hemoragice

- Sângerare gastrointestinală.
- Hemoragie prelungită după manevre sângerânde (puncții venoase, injecții intramusculare, circumcizie).
- Epistaxis.
- Echimoze.

• Hemoragie intracraniană.

Forme clinice

1. Forma precoce:

– sângerările au loc în cursul primelor 24 h de viață;

– factori de risc: mame care au primit anticonvulsivante sau anticoagulante în sarcină.

2. Forma casică:

– sângerările au loc în cursul primei săptămâni de viață.

3. Forma tardivă:

– sângerările au loc în cursul primelor 3-8 săptămâni de viață;

– factori de risc: alimentație naturală, afecțiuni ce interferă cu absorbția și metabolismul vitaminei K (diareea cronică, boli hepatice cum ar fi hepatita neonatală și atrezia biliară).

Investigații

Atât la nou-născutul la termen, dar mai ales la prematur, nivelul factorilor de coagulare este mai redus în primele zile postnatal față de copilul mare sau adult, fapt ce explică prelungirea ușoară a timpului parțial de tromboplastină și a timpului de protrombină.

• Timp de protrombină[1], timp parțial de tromboplastină mult prelungite.

• Niveluri scăzute ale factorilor II, VII, IX și X.

• Trombocite și timp de sângerare normale.

Conduita

1. Profilaxie

• Se administrează vitamina K_1 tuturor nou-născuților în primele 6 h postnatal[2]

• Vitamin K_1, 1 mg im (greutate la naștere > 1 500 g).

• Vitamin K_1, 0,5 mg im (greutate la naștere < 1 500 g).

• Pentru profilaxia formei tardive este demonstrată eficiența mai mare a administrării im față de cea po.

2. Prematur

– administrarea de vitamină K poate fi mai puțin eficientă în prevenirea bolilor hemoragice;

– în prezența sindromului hemoragipar, sunt necesare vitamina K iv și/sau plasmă proaspătă congelată.

3. Forma precoce

– vitamina K iv și/sau plasmă proaspătă congelată.

[1] Timpul de protrombină este dependent de factorii I, II, V, VII și X și este cel mai specific modificat în boala hemoragică a nou-născutului. În mod normal, la nou-născutul la termen este ușor crescut – 13-20", la prematur se poate prelungi până la 20".

[2] În cazul în care părinții refuză administrarea im, 2 mg po (vitamina K de administrare parenterală) la prima masă și încă două administrări la 2-4 săptămâni, respectiv la 6-8 săptămâni

CONVULSIILE ÎN PERIOADA NEONATALĂ

Aspecte generale

1. Convulsiile în perioada neonatală pot fi generate de o multitudine de cauze.

2. Recurența crizelor convulsive este asociată cu morbiditate și/sau mortalitate crescute.

2.1. Aspectele clinice ale convulsiilor neonatale diferă față de cele întâlnite la copilul mare sau la adult, ceea ce face adesea mai dificilă recunoașterea lor clinică.

2.2. Tremorul la nou-născut poate fi adesea confundat cu convulsiile și diferențierea se poate face prin efectul de liniștire al acestora ca urmare a flexiei extremităților respective, prin înfășat sau luarea în brațe și liniștirea nou-născutului.

2.3. Convulsiile apărute la nou-născut cu paralizie sau care este ventilat în acel moment se pot manifesta numai prin variații ciclice ale frecvenței cardiace și/sau ale tensiunii arteriale. Aspectul traseului EEG poate fi în aceste cazuri singura metodă de diagnostic.

3. Momentul apariției

– 50% din convulsiile neonatale apar în primele 24 h de viață;

– 75% debutează în primele 3 zile de viață.

Etiologie

• Meningita bacteriană poate debuta în orice moment.

• Meningitele nebacteriene sau encefalitele determinate de Coxsackie B sau Herpes simplex debutează de obicei în prima săptămână de viață.

• Convulsiile din encefalopatia hipoxic-ischemică apar de obicei la 6-12 h de la trauma hipoxică și au tendința de a fi greu controlate.

• Hemoragiile intracraniene (subdurală/subarahnoidiană):

– de obicei la nou-născutul la termen cu istoric de traumatism la naștere,

– debutul de cele mai multe ori în primele 24-48 h de viață.

• Hemoragia subependimară sau intraventriculară (frecvente la prematur) se pot manifesta prin convulsii cu debut în primele 24-48 h de viață.

• Convulsiile metabolice:

– hipo- sau hipernatremice;

– hipomagnezemice;

– hipocalcemice;

– hipoglicemice;

– icterul nuclear (hiperbilirubinemice);

– piridoxino-deficiența sau dependența;

– aminoacidopatiile sau alte erori înnăscute de metabolism (hiperamoniemia);

– hipertermia;
– toxicitatea unor medicamente (ex. teofilina).
• Defecte de dezvoltare sau sindroame genetice.
• Epilepsia familiară benignă.
• Sevrajul unor medicamente, important pentru opiacee şi sedativ-hipnotice.
• Convulsiile neonatale idiopatice.

Tipuri de convulsii

Atipice – cele mai frecvente atât la prematur, cât şi la nou-născutul la termen. Devierea globilor oculari, mişcări de clipit, mişcări orofaciale, mişcări de pedalare la nivelul extremităţilor sau episoade de apnee.

Tonice – hipertonie generalizată:
1. Pot fi însoţite şi de semne atipice.
2. Frecvente la prematur.
3. Adesea asociate hemoragiei intracraniene.

Clonice multifocale – contracţii clonice la nivelul extremităţilor.

Clonice focale – clonus la o extremitate, rar întâlnite şi adesea asociate traumatismelor focale la nivelul SNC şi/sau anomaliilor metabolice.

Mioclonice – contracţii unice sau multiple ale extremităţilor, foarte rare în perioada neonatală, asociate de obicei cu anomalii severe ale SNC.

Diagnostic

Este ideal de luat în consideraţie cele mai frecvente şi/sau mai probabile etiologii în funcţie de circumstanţele de apariţie a convulsiilor în fiecare caz. Istoricul trebuie să deceleze datele legate de asfixia perinatală, traumatismul obstetrical, riscul septic, antecedentele heredo-colaţerale de convulsii, administrarea sau utilizarea de medicamente sau substanţe cu potenţial toxic la mamă.

Date de laborator

1. Hemoleucograma.
2. Hemoculturi.
3. Iconograma serică, calcemia, magnezemia, glicemia.
4. Puncţie lombară – chimie (proteinorahie, glicorahie), citologie (hematii, leucocite), culturi (bacterii, virusuri).
5. Frotiu rectal pentru Herpes simplex.
6. Screening toxicologic din urină şi/sau meconiu.
7. EEG este ideal să se facă în cursul unei crize convulsive.
8. Imagistică cerebrală.
   – ETF la prematur şi în suspiciunea de hemoragie intraventriculară
   – CT sau RMN în alte situaţii

Principii de tratament

Convulsiile trebuie considerate, indiferent de etiologia lor, o urgenţă medicală ce necesită o intervenţie terapeutică rapidă şi energică. În

cursul crizelor convulsive, la nivelul SNC se produc modificări ale homeostaziei cerebrale (dezechilibrul în ceea ce priveşte perfuzia cerebrală, creşterea presiunii intracraniene, consum crescut de glucoză şi de ATP).

1. Asigurarea unei oxigenări adecvate în funcţie de particularităţile fiecărui caz (oxigenoterapie, ventilaţie).
2. Tratamentul cauzelor preexistente şi al celor presupus determinante (ex. administrarea de calciu în convulsiile hipocalcemice, glucoză în cele hipoglicemice etc.).
3. Antibiotic iv în suspiciunea de meningită sau de septicemie până la obţinerea rezultatului culturilor.
4. **Diazepam**
   4.1. Doza 0,1-1 mg/kg/24 h iv. În general se administrează lent iv până la obţinerea efectului. Poate fi administrat şi în PEV cu un ritm de 0,7-2,75 mg/h. Trebuie avut în vedere riscul de stop respirator pe care îl are, în special în asociere cu fenobarbitalul sau cu fenitoin. În cazurile în care există acest risc, pacienţii pot primi diazepam dacă sunt intubaţi şi ventilaţi. Utilizarea trebuie făcută cu precauţie la cei cu hiperbilirubinemie.
5. **Frenitoin (difenilhidantoină)**
   5.1. Doza iniţială[1] 5-10 mg/kg în PEV lentă, cu posibilitatea de creştere a dozei până la doza maximă de 20 mg/kg.
   5.2. Doza de întreţinere 5 mg/kg iv. Nivel seric eficient 10-20 mg/ml. Utilizarea po pentru tratament de întreţinere nu reprezintă o soluţie datorită absorbţiei digestive reduse la sugar.
6. **Fenobarbitalul pentru administrarea intravenoasă**
   6.1. **Nu este utilizat în prezent în ţara noastră datorită lipsei produsului de administrare iv**. Administrarea produsului injectabil nu poate fi făcută decât im şi nu este eficientă şi nici indicată în scopul opririi unei crize convulsive.
   6.2. Doza de încărcare iv la nou-născutul la termen: 30 mg/kg. În cazul respiraţiilor spontane această doză se administrează fie foarte lent, fie în 3 prize a câte 10 mg/kg la intervale de câte 20 de minute. Pentru pacienţi cu ventilaţie asistată, doza este de 30 mg/kg în PEV lentă de 15-30 minute. Nivelul serici eficient terapeutic este de 20-50 mg/ml.
   6.3. Doza de întreţinere este de 5 mg/kg/zi, ideal sub controlul concentraţiei serice.
7. **Lonazepam**
   7.1. Doza de încărcare 0,05-0,10 mg/kg administrată iv într-un interval de 2 minute. În cazul persistenţei convulsiilor se poate repeta de 2-3 ori.

[1] Până la încetarea crizei convulsive.

8. **Paraldehida** indicată în convulsiile rezistente la celelalte mijloace terapeutice. ***Nu se utilizează în cazul nou-născuților cu tulburări respiratorii.***

8.1. Doza de 0,15 ml/kg/im la 4-6 ore. Trebuie administrată cu seringă de sticlă, nu de plastic cu care substanța intră în reacție.

8.2. Poate fi administrată și în PEV, ca soluție 5% (în glucoză 5% sau ser fiziologic), până la oprirea convulsiilor. Doza maximă din soluția nediluată ce poate fi administrată o dată este de 1 ml.

9. **Piridoxina** 50 mg iv, ideal sub controlul concomitent al EEG, reprezentând și o metodă de diagnostic în cazul convulsiilor piridoxinosensibile.

10. **Pentobarbital**

10.1. Indicații restrânse, la cei cu status epilepticus refractar la alte mijloace terapeutice.

10.2. Doza de 4 mg/kg x 1-2 doze.

10.3. Sunt necesare ventilație asistată și monitorizarea continuă a TA înaintea inițierii tratamentului cu pentobarbital.

ASPECTE ALE ECHILIBRULUI HIDROELECTROLITIC LA NOU-NĂSCUT

ECHILIBRUL HIDRIC LA NOU-NĂSCUT

a) **Apa totală a organismului este în cantitate mai mare decât la adult.**

b) **Sectorul extracelular inițial mare se reduce în prima săptămână de viață**

i) Rata filtrării glomerulare inițial redusă crește progresiv.

ii) Scăderea fiziologică în greutate cu pierdere de până la 10% din greutatea corporală.

ç) **Pierderile lichidiene**

i) Măsurabile (urină, scaun).

ii) Insensibile:

(1) Respiratorii:

– cresc în condiții de umiditate crescută și/sau frecvență respiratorie crescută.

(2) Cutanate dependente de:

(a) îngroșarea pielii prin cantitatea mare de cheratină;
(b) raportul suprafață/greutate corporală;
(c) vârstă postnatală;
(d) activitate fizică;
(e) temperatură corporală;
(f) umiditatea din încăpere;
(g) temperatura din încăpere;
(h) fototerapie (20-50%);
(i) căldură de tip radiant (50-100%).

d) **Alterări ale echilibrului hidric**

i) Sepsis, arsuri, spații patologice.
ii) Diaree.
iii) Diabet insipid.
iv) SIADH.
v) Insuficiență renală.
vi) Diureză osmotică.

e) **Nevoile bazale (ml/kg/zi) variază foarte mult,** tabelul de mai jos oferă date orientative în acest sens:

Tabelul 13. Necesarul de lichide în primele 3 zile de viață (ml/kg/zi)

Ziua	< 1000 g	< 1250 g	> 1250 g	Termen
1	120-220	100	75	60-75
2	120-225	100-120	75-100	75-85
3	120-180	> 120	> 100	> 85

f) **Monitorizarea**

i) Cântărirea zilnică sau mai frecvent (când este necesar).
ii) Măsurarea diurezei (normal 0,5-3 ml/kg/h).
iii) Densitate urinară.
iv) Turgorul.
v) Starea fontanelei anterioare.
vi) Electroliți serici.
vii) Presiunea venoasă centrală (când este posibil).

ELECTROLIȚII

a) **Sodiul**

i) În general, nu se administrează în primele 24 de ore de viață.

ii) Pentru nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere, a căror mamă a primit intrapartum cantități mari de lichide se va face un bilanț al electroliților imediat după naștere.

iii) Aportul excesiv de lichide poate duce la creșterea pierderilor urinare de sodiu.

iv) Administrarea de bicarbonat de Na poate genera hipernatremii iatrogene: 1 mEq $NaHCO_3$ = 1 mEq Na.

Tabelul 14

VG, greutate la naștere	Necesar de întreținere
VG > 30 săptămâni	2-4 mEq/kg/zi
VG< 30 săptămâni	3-5 mEq/kg/zi
Greutate extrem de mică la naștere + diuretice	≥ 10 mEq/kg/zi

b) **Potasiul**
   i) În general nu este necesar în prima zi de viață.
   ii) Necesarul de întreținere 2 mEq/kg/zi sub formă de KCl.
   iii) Necesarul este scăzut în cazul alterărilor funcției renale sau distrucțiilor tisulare.
   iv) Necesarul crește când sunt utilizate diuretice sau alte medicamente (ex. amfotericina B).
   v) Rinichiul prematurului nu face față unui aport crescut de K.

c) **Calciul** este substanța minerală prezentă în cea mai mare cantitate în organism. Se poate administra po sau iv.
   i) Depunerea de calciu începe în ultimul trimestru de sarcină. Prematurii sau cei cu VG mică au risc crescut de osteopenie. În viața intrauterină rata de depunere este de 150 mg/kg/zi pentru calciu și de 75 mg/kg/zi pentru fosfor. Aceste valori nu pot fi compensate pe cale parenterală.
   ii) Menținerea unei calcemii normale necesită 50-75 mg/kg/zi de calciu elemental.

d) **Magneziul** este cel de-al doilea electrolit intracelular din punct de vedere al cantității.
   i) Necesarul este de 7-10 mg/kg/zi
   ii) Valori mari la naștere pot avea copiii din mame ce au primit sulfat de Mg.

Hipocalcemia

Tabelul 15. Criteriile de definire a hipocalcemiei

1. Calcemie < 8 mg% + simptomatic
2. Calcemie < 7 mg% + simptomatic
3. $Q_oT_c = \frac{Q - oT}{\sqrt{RR}} > 0{,}20$ *termen*
4. $Q_oT_c = \frac{Q - oT}{\sqrt{RR}} > 0{,}19$ *prematur*
5. Calciul ionizat are o valoare mai mare, valorile normale însă nu sunt bine definite.

Simptomatologie
1. Iritabilitate
2. Tremor
3. Convulsii
4. Rare: vărsături, laringospasm, sângerări gastrointestinale, cianoză, ileus.

Factori favorizanți
1. Mamă diabetică
2. Asfixie la naștere
3. Prematuritate
4. Mic pentru VG
5. Hiperparatiroidism matern
6. Sindrom de malabsorbție
7. Hipoparatiroidism congenital
8. Medicamente tocolitice
9. Tratament cu $NaHCO_3$
10. Exsanguinotransfuzia
11. Sindromul diGeorge

Tabelul 16

	Tratament
1. Asimptomatici/simptome ușoare, alimentați oral	Ca elemental 75 mg/kg/zi sub formă de Ca gluconic 10%. Această doză poate fi urmată de ½ din ea în ziua a doua și de ¼ din ea în ziua a treia.
2. Asimptomatici/simptome ușoare, nu sunt alimentați oral	50-70 mg Ca elemental/kg/zi în PEV lentă sub formă de Ca gluconic 10%, 2-3 zile. Se continuă po sau prin NPT.
3. Tetanie	Ca gluconic 10% 1-2 ml/kg în diluție de minimum 1:2 în PEV lentă (iv sau cateter arteră ombilicală), monitorizare cardiacă, ritm de maximum 1 ml/min; se oprește administrarea când manifestările cedează sau dacă apar rapid manifestări cardiace. Ritmul prea rapid a PEV poate duce la bradicardie și stop cardiac. Se continuă apoi ca la asimptomatici.

Observații importante
1. Calciul administrat paravenos are o acțiune necrozantă puternică, de aceea PEV va fi imediat întreruptă când există orice suspiciune asupra funcționării căii venoase respective, cu abordarea unei noi vene.
2. 1 ml calciu gluconic 10% = 100 mg de gluconat de calciu = 9,2 mg calciu elemental.
3. Calciul gluconic nu se amestecă cu soluție de $NaHCO_3$, în același flacon de PEV, deoarece precipită sub formă de carbonat de Ca.
4. Hipocalcemia nu va fi corectată prin administrarea de Ca la nou-născuții ce au și hipomagneziemie. În aceste cazuri este necesară determinarea magneziemiei și corecția acesteia.

5. Hipocalcemia tardivă – ziua 5-10 – apare datorită încărcării mari cu fosfați sau incapacității rinichiului de a-i excreta adecvat sau un aport alimentar necorespunzător.

Hiponatriemia

Definiție

Na < 132 mEq/l la nou-născutul la termen

Na < 130 mEq/l la nou-născutul prematur

Semne și simptome

1. Letargie
2. Iritabilitate
3. Tremor
4. Convulsii
5. Edeme

Etiologie

Secreția inadecvată de ADH (SIADH), osmolaritate serică scăzută, urinară crescută.

a) Meningită
b) Sepsis
c) Traumatisme cerebrale
d) Boală pulmonară

Insuficiență cardiacă congestivă

Iatrogenă

a) Cantități mari de lichide hipotone la mamă în travaliu
b) Exces de apă liberă la nou-născut (iv, pe sondă de nutriție enterală, imaturitate sau afectarea funcției renale)

Enterocolita necrozantă

Aport inadecvat de sare (iv, po)

Pierderi crescute de sare

a) Sindrom de pierdere de sare (hipoplazie suprarenaliană)
b) Pierderi digestive crescute
c) Diuretice
d) Prematuritate extremă cu capacitate scăzută de reabsorbție tubulară.

Investigații

1. Osmolaritatea serică și urinară
2. Ionograma serică
3. Ionograma urinară
4. Densitate urinară
5. Bilanțul aportului de Na
6. Investigații pentru sepsis.

Tratament

Restricție de lichide – când cauza este SIADH, uneori este necesar supliment sub formă de soluție de $NaHCO_3$ 84‰ sau 42‰.

Restricție de lichide – când rezultă din hiperhidratare cu apă liberă.

Creșterea aportului de Na – când este secundară aportului insuficient sau pierderilor crescute. Se realizează prin administrarea iv lentă de soluție de NaCl, cantitatea necesară rezultată prin calcul. Calea orală este bună pentru tratament de întreținere în cazurile cu pierderi cronice.

Calculul deficitului de Na

- Natremia – ex. 120 mEq/l
- Calculul apei totale din organism (70-80 ml/kg) ex. 2 kg x 75 = 1,5 l.
- Calculul deficitului concentrația serică ideală – cea reală a Na (136-120 = 16 mEq/l)
- Deficitul actual = 16 mEq/l x 1,5 l = 24 mEq
- Nevoile fiziologice = 3 mEq/kg (3 x 2 = 6 mEq)
- Necesarul total = 24 + 6 = 30 mEq
- Pot fi administrați ca:

Ser fiziologic 154 mEq/l sau 30 mEq/200 ml sau 200 ml/2 kg = 100 ml/kg

Această cantitate se încadrează în limitele normale atât din punctul de vedere al necesarului zilnic de lichide cât și al osmolarității.

Când nevoile de Na sunt mai mari, se poate adăuga la fiecare 6 ore. Poate fi utilizată și soluția de $NaHCO_3$.

Reevaluarea concentrației serice după 12 h.

Hiperpotasemia

Definiție

1. Potasemie > 7 mEq/l.
2. Semnele EKG se instalează pe măsura accentuării hiperpotasemiei.

a) Unda T înaltă, ascuțită
b) Segment S-T subdenivelat
c) Complexe QRS largi
d) Interval P-R prelungit

Etiologie

1. Aport crescut
2. Migrarea crescută în spațiul extracelular
   a) Acidoza
   b) Hipercatabolism tisular
   c) Distrucții celulare
3. Scăderea eliminării renale
   a) Insuficiență renală
   b) Insuficiență suprarenaliană
   c) Prematuritate extremă.

Diagnostic

1. Potasemia. Serul trebuie obținut din specimene venoase sau arteriale curate. Tuburile capilare sau sângele recoltat din cateter conține multe celule hemolizate și falsifică (în plus) rezultatul.

2. EKG: ideală derivația II.

Tratament

1. Alcalinizare
   a) $NaHCO_3$ 1,5-2 mEq/kg în 10-15 min.
   b) Efectul durează 30-60 min.
   c) Reprezintă o metodă de temporizare.
2. Calciu gluconic 10%
   a) 0,5-1 ml/kg în 2-5 min.
   b) monitorizarea efectelor prin EKG.
   c) modifică aspectul traseului EKG dar nu și potasemia.
3. Glucoză/insulină
   a) 0,5-1 g glucoză/kg
   b) 0,1 UI insulină/kg
   c) administrate în 15-30 min.
   d) efectul durează 1 oră
   e) monitorizarea glicemiei
4. Ser fiziologic
   a) 10 ml/kg în 10-15 min
   b) crește volumul lichidian extracelular
   c) pe rinichi normal crește excreția renală
   d) mai eficient în hiponatriemii
   e) efect tranzitoriu
5. Kayexalat
   a) clismă cu substanță schimbătoare de ioni
   b) 0,5-1 g/kg po sau ir
   c) efecte întârziate. Alte tratamente acute trebuie începute concomitent
6. Dializa peritoneală sau hemodializa în cazurile rezistente la tratament

Hipoglicemia

Definiție

Glicemie < 35 mg%

Glicemie < 45 mg% la orice nou-născut de > 72 ore

Semne și simptome

1. Tremor
2. Apnee
3. Cianoză
4. Transpirații
5. Apatie
6. Somnolență
7. Hipotonie
8. Detresă respiratorie
9. Hipotermie

10. Țipăt anormal
11. Refuzul alimentației
12. Convulsii
13. Insuficiență cardiacă congestivă
14. Stop cardiac
15. Tahicardie

Clasificare

1. Precoce și tranzitorie

Apare în primele 6-12 ore și este de obicei asimptomatică. Necesită 5-6 mg de glucoză/kg/min pentru menținerea glicemiei normale.

   a) suferință perinatală
   b) diabet matern
   c) incompatibilitate Rh
   d) asociată sau secundară:
      i) malformațiilor SNC
      ii) ICH
      iii) sepsisului
      iv) MCC
      v) asfixiei
      vi) hipotermiei
      vii) întreruperii bruște a administrării de glucoză hipertonă.
      viii) administrării la mamă a unor medicamente (ex. propranolol, ritodrine)
2. Simptomatică, tranzitorie. Poate necesita până la 8-10 mg glucoză/kg/min
   a) toxemie
   b) gemelaritate
   c) IUGR
   d) policitemie
3. Severă recurentă sau persistentă: sindroame specifice prin excese sau deficite de secreție
   a) deficit de glucagon
   b) aplazie hipofizară
   c) hiperinsulinism
   d) defecte ereditare ale metabolismului glucidic sau aminoacizilor

Screening și profilaxie –principii

1. Copii cu risc
   a) G < 2500 g
   b) VG < 37 sau > 42 săptămâni
   c) Mamă diabetică
   d) Diabet de sarcină
   e) Gemenii
   f) pH sânge arterial din CO < 7,21

g) Suferință perinatală
h) Apgar < 5 la 5 sau 10 min
i) Eritroblastoză severă
k) Hematocrit > 65%
l) AHC de hipoglicemie neonatală sau de moarte neexplicată
m) AGA sau LGA cu micropenie sau defecte de linie mediană anterioară
n) Mamă cu preeclampsie sau eclampsie
o) Medicamente cu risc de hipoglicemie utilizate de mamă
p) Orice copil cu semne sau simptome de hipoglicemie.

2. Screening-ul constă din determinări repetate ale glicemiei în sângele capilar
   a) Copiii cu risc
      i) Glucoza în sângele capilar la 30 min, 2 şi 4 ore de viață
      ii) Corelarea valorilor cu cele dinaintea şi de după prima masă şi dinaintea celei de-a doua mese.
   b) Oricând sunt semne sau simptome de hipoglicemie
      i) Glucoza în sângele capilar când se constată semnele, la 30 min, 2 şi 4 ore pentru a se stabili corelația cu simptomele.
      ii) Evaluare a semnelor adiționale sau înrudite.
   c) Măsuri de tratament când glucoza în sângele capilar este de < 40 mg%.

Măsuri terapeutice

1. Copiii cu risc/simptomatici, cu excepția celor din mame cu diabet insulinodependent
   a) Glucoza în sângele capilar
      i) > 20 şi < 40 mg% – va fi alimentat şi se va reevalua la 30 min şi înaintea următoarei mese, la 2 ore
      ii) > 20 şi < 40% cu incapacitatea de a fi alimentat po, se va institui nutriție pe sondă nazo- sau orogastrică. Dacă la reevaluare valoarea este < 40 mg%, se instituie PEV.
   b) Glucoza < 20 mg% asimptomatic
      i) Alimentat în funcție de caz: po, sondă nazo- sau orogastrică
      ii) Reevealuare la 30 min PC şi la 1 oră PC, se repetă PC sau PRN
      iii) Dacă valoarea este < 40 mg% la reevaluare se va pune în discuție inițierea PEV
   c) Glucoza < 20 mg% şi simptomatic se pune în discuție administrarea în PEV
2. La cei din mamele cu diabet insulinodependent glucoza trebuie administrată iv.

Dozele

a) Intravenos

i) Asimptomatici: PEV cu glucoză 10% ritm 6-8 mg/kg/min (3-5 ml/kg/h).
ii) Simptomatici: 200 mg/kg/iv rapid (2 ml/kg glucoză 10%), se continuă cu 8 mg/kg/min (4,8 ml/kg/h glucoză 10%) şi reevaluarea glicemiei în 10-20 min.

b) Im, sc
   i) Glucagonul poate avea acțiune acută la nou-născuții la termen (numai AGA sau LGA). Doza este 100 mcg/kg (doza maximă 300 mcg) sc sau im.
   ii) Susphrine 0,005 ml/kg im sau sc la 8 ore. Efectele sunt de asemenea cele mai bune la cei la termen AGA şi LGA.
   iii) Cei ce nu răspund la măsurile de mai sus vor fi evaluați prin determinări serice ale: insulinei, cortizolului, STH, după care se începe corticoterapia. Doza de hidrocortizon este 5 mg/kg/zi în două prize, im.
   iv) Dacă hipoglicemia persistă se poate utiliza diazoxid 10-25 mg/kg/zi în două prize po.

INFECȚIILE NEONATALE

SEPSISUL NEONATAL

Particularitățile sistemului imunitar

1) Eficiența mai redusă a PMN pentru fagocitoză.
2) Imunitatea transplacentară Ig G protecție 3-6 luni. Nivel Ig G scăzut la prematur. Ig A, E, M nu traversează placenta.
3) Nivelul complementului seric (calea alternă) scăzut.
4) Răspunsul inflamator este mai lent şi mai restrâns.
5) Afectare mai frecventă a sexului masculin.

Clasificarea în funcție de modalitatea de producere

1) Infecțiile congenitale (intrauterine)
   a) Transplacentar
      i) Trimestrul I
         (1) infecțiile din grupul TORCH
      ii) Trimestrul II
         (1) luesul congenital
      iii) Trimestrul III + travaliu
         (1) Virale:
            (a) Varicela, Zoster
            (b) Hepatita B
            (c) Coxsackie B
            (d) Echovirusuri
         (2) Bacteriene:
            (a) Streptococ β hemolitic grup B
            (b) *Listeria monocytogenes*
            (c) *Haemophilus influenzae*
            (d) Pneumococ

(3) Protozoare:
(a) Malaria.
b) Cale ascendentă:
i) prin ruperea membranelor amniotice,
ii) cea mai frecventă formă de infecție intrauterină,
iii) agenții din flora intestinală – *E. coli, Klebsiella, Pseudomonas, Proteus, Str. fecalis*, ß hemolitic grup A
2) Infecții intrapartum
a) Ruperea membranelor mult înaintea expulziei.
b) Frecvent: H. simplex II, *Neisseria g*, hepatita B, streptococ β hemolitic grup B, *Chlamydia trachomatis, Candida albicans*.
c) Factorii de suspiciune pentru infecție intrapartum:
i) Sepsis la mamă (T^0, leuc, uter inflamat, I. a modificat),
ii) Membrane rupte de peste 18 ore,
iii) Durata travaliului crescută.
3) Infecțiile dobândite (nozocomiale):
a) Bacterii:
i) Stafilococ auriu, streptococ β hemolitic grup B,
ii) *E. coli, Salmonella, Shigella,*
iii) Anaerobi,
iv) Specii de *Pseudomonas*.
b) Virusuri:
i) Coxsackie,
ii) Rotavirusuri,
III) VSR, ADV,
iv) Echovirusuri,
c) Fungi:
i) *Candida albicans*.

SEPSISUL DOBÂNDIT POSTNATAL
(INFECȚIE NOZOCOMIALĂ)

Debut din ziua 8 → externare

Prematurii în secțiile TI, germenii multirezistenți + antibiotice spectru larg + manevre invazive (cateter venos, IOT).

Manifestări

- Septicemii bacteriene sau virale.
- Meningite bacteriene sau virale.
- Infecții cutanate buloase stafilococice.
- Celulite.
- Pneumonii (bacteriene, VSR, ADV).
- Omfalite (stafilococ auriu, germeni gram negativi).
- BDA (enterovirusuri, rotavirusuri, stafilococ, coli enteropatogen, asocieri de germeni).

Manifestările de debut la prematur sunt atipice: crize de apnee, bradicardie, meteorism, instabilitate termică, refuzul alimentației. Ulterior semne de gravitate: șoc, CDI, IR severă, localizări septice.

Tratamentul – în funcție de tulpinile existente în flora de spital și de sensibilitate.

- Stafilococul auriu (inconstant meticilino-rezistent), stafilococ epidermidis (frecvent meticilino-rezistent), bacterii gram-.
- Antibioticele de rezervă: vancomicină sau nafcilină + gentamicină.
- Persistența semnelor de infecție sub tratament antibiotic poate sugera infecție cu candida sau virală.

INFECȚIILE SPECIFICE CONGENITALE ȘI NEONATALE (TORCH)

Grup de infecții congenitale/perinatale, determinate de virusuri, bacterii, paraziți (toxoplasma, rubeolă, CMV, herpes 2). Alți germeni: HIV, v. hepatitice B, C, G, varicelo-zosteriene, parvovirusuri. Izolarea agentului este importantă, dar greu de realizat.

Trăsături clinice comune:

1) Infecția în perioada embrionară – trimestrul I determină malformații sau anomalii multiple.
2) Infecțiile produse ulterior – naşterea unui copil cu viremie sau cu boală manifestă, asociată cu:
a) deficit de creştere uterină,
b) hidrops neonatal,
c) icter, HSM,
d) anemie, trombocitopenie, neutropenie,
e) corioretinită,
f) malformații congenitale.

Elemente orientative clinico-anamnestice şi de laborator:

1. Anamneza: evoluția sarcinii, imunizările materne, expunerea la agenți infecțioşi.
2. Examenul de urină: infecția CMV.
3. Ex. faringian, LCR, scaun: izolarea agentului (rubeolă, CMV, BK, herpes simplex, gonococ).
4. Alte infecții (hepatita B): evidențierea antigenelor.
5. Alte metode – creşterea Ac fetali specifici Ig M/Ig G: Toxoplasma gondi, Treponema, HIV, parvovirusuri.
6. Rx. craniu, ETF: calcificări craniene (Toxoplasma, CMV, rubeola).
7. Rx. oase lungi: periostita luetică, osteopatia CMV, rubeolă.
8. Ex. oftalmologic: corioretinita toxoplasmozică, cataractă, retinită, microoftalmia din rubeolă.
9. Tratamentul specific nu este în toate cazurile posibil, dar există date încurajatoare în profilaxia şi tratamentul unora dintre acestea.

SIDA LA NOU-NĂSCUT ŞI SUGAR

La sugarul < 15 luni boala este diagnosticată pe baza:

- detectării HIV în culturi de sânge sau țesuturi,
- detectării antigenului P_{24} în serul copilului,
- detectării ADN specific viral în limfocitele bolnavului, prin PCR[1] sau
- titrului pozitiv de anticorpi anti HIV în serul unui sugar ce prezintă şi criteriile clinice CDC pentru SIDA boală.

Starea de seropozitivitate, fără alte criterii, la sugarul < 15 luni nu confirmă diagnosticul.

Transmiterea

HIV a fost decelat la mamele HIV pozitive în:

- sângele din cordonul ombilical,
- lichid amniotic,
- lapte,
- lacrimi,
- secreții vaginale.

Infectarea poate avea loc prin multiple căi: transmiterea verticală reprezintă modalitatea de infestare pentru SIDA cu debut precoce.

Mecanismele de transmitere intrauterină şi timpul necesar producerii infecției sunt încă necunoscute.

Transmiterea intrapartum poate avea loc prin sângele matern infectat sau prin secrețiile vaginale infectate. Cu toate că nu este precis determinată importanța lor în transmitere, manevrele ce cresc riscul de infecție intrapartum al copilului sunt de evitat (recoltarea de probe de sânge de la nivelul scalpului).

Infectarea peri/postnatală se explică în primul rând prin laptele matern infectat. Recent s-a demonstrat că mamele în faza acută a infecției sunt mai apte de a excreta virusul prin lapte, respectiv de a-l transmite.

Factorii ce pot favoriza transmiterea virusului la făt:

- Naşterea pe cale vaginală (se preferă extragerea prin cezariană).
- Lipsa aplicării terapiei antiretrovirale nou-născutului provenit din mamă cu SIDA.
- Mamă cu tablou clinic de boală, nivel scăzut al CD4, nivel seric crescut al antigenului P_{24}, corioamnionită demonstrată.

Factorii ce pot influența negativ transmiterea virusului la făt:

- Prezența în serul matern a anticorpilor față de proteina HIV gp 120.
- Îngrijiri prenatale de bună calitate.
- Administrarea prenatală a ZDV (Zidovudine) a determinat o scădere a transmisiei verticale de la 20% la 8%.

[1] PCR – protein chain reaction

Dificultăți de diagnostic la nou-născut

De obicei, diagnosticul este suspectat în cazul în care se cunoaşte seropozitivitatea părinților.

- Anticorpii anti HIV: începând din săptămâna 27 de viață intrauterină traversează placenta putând persista în serul sugarului până la 15 luni postnatal. Un titru pozitiv izolat al acestor anticorpi la naştere nu semnifică neapărat infecția copilului.
- Testul ELISA[2] are sensibilitate crescută, rezultate fals pozitive puține (explicate prin reacții încrucişate cu anticorpii față de alte antigene). Are dezavantajul de a nu diferenția între anticorpii dobândiți pasiv (transplacentar) din serul matern de cei sintetizați din organismul fetal. În schimb, testele ELISA cu rezultate repetate pozitive în decursul timpului, respectiv titrul în creştere al anticorpilor la sugar, sunt foarte sugestive pentru diagnostic.
- Testul Western Blot este metoda cu specificitate mai crescută, fiind un test de identificare specifică, prin imunofluorescență a anticorpilor specifici anti HIV, separați electroforetic. Este utilizat pentru confirmarea testului ELISA pozitiv.
- Culturile pentru HIV – tehnică cu specificitate mare în diagnosticul infecției HIV; există dificultăți la nou-născut unde sunt posibile rezultate fals negative. Durata 10-12 zile.
- Antigenul HIV P_{24}. Se determină în serul sugarului, durata până la obținerea rezultatelor – 10-12 zile. Teste cu mare specificitate în general, dar prezintă aceleaşi dezavantaje la nou-născut (posibile rezultate fals negative).

Alți markeri ai infecției

- Determinarea CD_4 (limfocite T helper): scăderea numărului corespunde evoluției infecției.
- Determinarea cantitativă a Ig serice: adesea se constată o hiperproducție de Ig nespecifice, disfuncționale (Ig G).
- Infecția HIV nu poate fi exclusă la nou-născut pe baza negativității serologiei, culturilor sau ELISA, datorită imaturității sistemului imunitar la această vârstă, care este apt de a realiza cantități mari de anticorpi ca răspuns la infecție.

Pentru un diagnostic pozitiv în perioada neonatală, una sau mai multe dintre următoarele trebuie să fie pozitive:

1. culturile pentru virus;
2. antigenul HIV P_{24};
3. ADN-ul specific viral (HIV) decelat prin PCR.

Copiii născuți din mame HIV pozitive, care nu au nici unul dintre aceste teste pozitive la naştere, trebuie urmăriți atent clinic şi prin determinări biologice repetate minimum 24 de luni.

[2] ELISA – enzyme-linked immunoassay

Aspectele clinice

Sistemul de clasificare CDC – 1987

- P_0 – copii asimptomatici de până la 15 luni, la care nu s-a stabilit un diagnostic definitiv de HIV.
- P_1 – sugari şi copii asimptomatici, indiferent de vârstă, la care diagnosticul de HIV a fost stabilit prin: antigen HIV P_{24} sau culturi virale, cu sau fără semne de imunodeficienţă.
- P_2 – copii cu infecţie HIV simptomatică; subclasificaţi în grupe de la A la F pe baza manifestărilor de boală.

Manifestările clinice la sugar *(< 12 luni)*. Semnele clinice pot fi mai puţin evidente în perioada neonatală.

Semne la nivelul SNC. Sunt asociate cu un prognostic rezervat. Aproximativ 50% din copiii infectaţi HIV care evoluează spre SIDA au semne neurologice înaintea decesului.

- meningoencefalite acute;
- convulsii;
- microcefalie/atrofie corticală;
- regresul/pierderea achiziţiilor neuromotorii;
- encefalopatii acute;
- comă;
- tulburări comportamentale.

Semne respiratorii

- pneumonia limfoidă interstiţială (frecvent);
- pneumonii bacteriene recurente (frecvent pneumococice);
- sinuzite recurente.

Semne hematologice

- anemie;
- neutropenie;
- trombocitopenie;
- diateze hemoragice.

Semne gastro-intestinale

- ulceraţii/infecţii la nivelul mucoaselor: bucală, esofagiană, gastrică sau intestinală;
- colite infecţioase;
- hepatite primitive HIV;
- malnutriţie cronică;
- diaree recurentă;
- splenomegalie.

Semne renale. Un mic procent (3-4%) din copiii HIV pozitivi prezintă semne de glomerulonefrită cu evoluţie spre insuficienţă renală.

Semne cardiace – într-un număr mic de cazuri de observă cardiomegalie.

Alte semne

- adenopatii;
- hepatosplenomegalie;
- tumefacţii parotidiene cronice, nedureroase;
- creşterea staturo-ponderală deficitară;
- scăderi în greutate;
- febră recurentă;
- malignităţi (mai frecvente la aceşti bolnavi).

Majoritatea acestor bolnavi au în cazul infecţiilor un risc mai crescut pentru septicemie, otite cronice sau recurente, sinuzite sau pneumonii.

Agenţii patogeni oportunişti mai frecvent întâlniţi:

- *Pneumocystis carinii* – mai frecvent în primele luni de viaţă.
- *Candida albicans* manifestată prin depozite pe mucoasă rezistente la tratament, dermatite severe sau esofagite.
- *CMV*: aproximativ jumătate din cei infectaţi cu HIV sunt dublu infectaţi (CMV) de la naştere.
- *Mycobacterium tuberculosis*: incidenţă mai mare la sugarul mare şi copil.

Rata de supravieţuire

Pentru cei cu infecţie congenitală, rata medie de supravieţuire era în 1993 de 82 de luni, cu limite de 75-90 de luni.

Conduita

Controlul infecţiei. Aceşti copii nu necesită izolare; în cazul internărilor trebuie luate măsurile generale de protecţie privind contactul cu produse biologice. Mănuşile şi echipamentul de protecţie nu sunt obligatorii pentru îngrijirile curente (alimentaţie, ţinut în braţe). În cazul mamei infectate trebuie evitată alimentaţia la sân care prezintă risc de transmitere a virusului.

Investigaţiile cuprind: hemogramă completă, culturi sau PCR pentru HIV şi testul ELISA. Trebuie de asemenea avute în vedere numărul de CD_4 şi CD_8, determinările cantitative de imunoglobuline, screening urinar şi sanguin pentru CMV. Hemoculturile, respectiv însămânţările din LCR nu sunt necesare decât în cazurile cu manifestări clinice sugestive.

Tratament

Terapia antiretrovirală

Zidovudină (ZDV) – medicament de primă linie la nou-născut, tolerat foarte bine la această vârstă. Administrarea orală se poate începe imediat ce există toleranţă digestivă; po doza este 2 mg/kg/doză, la 6 ore în primele 6 săptămâni de viaţă, cu prima administrare în primele 8-12 ore după naştere. Doza pentru administrare iv este 1,3 mg/kg/doză administrată în decurs de o oră, 4 prize/zi. Prima doză se va administra în decurs de 8-12 ore de la naştere. Efectele secundare observate la

unii copii sunt anemia şi neutropenia, tulburări gastro-intestinale. ZDV reprezintă medicamentul de elecţie în cazul manifestărilor SNC.

Didanosine (DDI) este folosită în cazurile la care toleranţa este scăzută la ZDV sau la care boala evoluează nefavorabil sub tratament cu ZDV. Nu are aceeaşi eficienţă cu ZDV în cazul manifestărilor SNC.

Zalcitabina (DDC) – medicament de linia a treia în cazul eşecului celorlalte două. Eficienţă redusă în manifestările SNC.

Pneumonia cu *Pneumocystis carinii*

Medicamentul de elecţie este biseptolul, iniţierea terapiei se va face la sfârşitul primei luni de viaţă, pe baza criteriilor CDC 1991 şi în funcţie de valoarea CD_4:

$CD_4 \geq 2\ 000/mm^3$ nu este necesară profilaxia. Se reevaluează prin determinarea CD_4 la 3-4 luni interval.

$CD_4 = 1\ 500\text{-}1\ 999/mm^3$ nu este necesară profilaxia. Se reevaluează prin determinarea CD_4 după o lună.

$CD_4 < 1\ 500/mm^3$ se începe profilaxia.

Imunoglobulinele iv. Metodă utilizată mai ales la sugari şi la copii mai mari, cu infecţii bacteriene recurente şi dificil de tratat (pneumonii sau sinuzite recurente). Se asociază terapiei antiretrovirale.

Vaccinările

Copiii asimptomatici HIV pozitivi (sau cei sau suspiciune de a fi HIV pozitivi) pot primi vaccinările de rutină cu excepţia AP oral. Se utilizează AP injectabil pentru a evita contactul cu virusul viu. Vaccinarea MMR[1] este permisă. Se indică de asemenea vaccinarea anuală antigripală, începând de la vârsta de 6 luni, şi, dacă este posibil, şi o vaccinare antipneumococică la vârsta de 2 ani. Vaccinarea BCG este de asemenea indicată acestei categorii de pacienţi.

Copiii simptomatici pentru infecţia HIV. În aceste cazuri vaccinările BCG şi AP oral trebuie evitate. Se utilizează AP injectabil. Pot fi vaccinaţi MMR, antigripal, antipneumococic (ca mai sus).

Imunoprofilaxia pasivă este recomandată copiilor simptomatici expuşi oricărei afecţiuni pentru care există vaccin, indiferent de antecedentele privind vaccinarea respectivă (Ig anti-tetanos, varicelă-zoster).

Sugarii sau copiii care trăiesc cu o persoană HIV pozitivă şi semne de imunodeficienţă trebuie să primească AP injectabil în loc de AP oral şi pot fi vaccinaţi MMR.

[1] MMR = mumps – measles – rubella (rujeolă – parotidită – rubeolă).

Agent etiologic	Date epidemiologice materne	Manifestările neonatale	Profilaxie şi tratament
Toxoplasma gondii	• Contact cu pisici, carne crudă, • Imunosupresie • Expunere cu risc maxim 10-24 săptămâni de gestaţie, numai la sarcina în care s-a produs primoinfecţia • Ecografia fetală – hidrocefalie (sugestivă) • Ac anti-toxoplasmă > 1/1000	• Forma neonatală generalizată: prematur, G. mică la naştere, aspect de sepsis: febră, icter, HSM, adenopatii, erupţii, purpură. • Forma neonatală localizată: meningoencefalită, disocierea albuminocitoplogică în LCR, corioretinită. • Ulterior (sechele): hidrocefalie, calcificări intracraniene, corioretinită, microcefalie, retard neuropsihic, convulsii. • Mulţi asimptomatici la naştere: simptomele după mai mulţi ani	Pirimetamină[1] + sulfadiazină[2] + acid folinic[3] Spiramicină[4] Corticoterapie în boala acută inflamatorie
Virusul rubeolic	• Mamă neimunizată[5], cu rash şi febră • În funcţie de momentul infecţiei malformaţiile: – 85% la 8 săptămâni – 50% 9-12 săptămâni – 16% 13-20 săptămâni	• Deficit de creştere intrauterină, microcefalie. • Microftalmie, cataractă, glaucom, corioretinită „sare şi piper", • Icter, HSM, rash, • MCC: PCA, DSV stenoză arteră pulmonară, • Surditate,	Profilaxia – vaccinarea tuturor fetelor înaintea pubertăţii

[1] Pirimetamină 1 mg/kg/zi p.o.
[2] Sulfadiazină 70-120 mg/kg/zi p.o.
[3] Acidul folinic se administrează pentru prevenirea reacţiilor adverse la Pirimetamină: doza este de 5-10 mg im, la fiecare 2-4 zile.
[4] Spiramicină, în doza de 100 mg/kg/zi, reprezintă alternativa la prima schemă terapeutică.
[5] Imunizare prin boală sau prin vaccinare.

Agent etiologic	Date epidemiologice materne	Manifestările neonatale	Profilaxie şi tratament
	– după 20 săptămâni nu mai are loc infecţia congenitală • Virusul sugarului până la vârsta de 1 an.	• Anemie, trombocitopenie, leucopenie, deficit limfocite T, B • Modificări metafizare, • Nou-născuţii şi asimptomaticii la naştere, • Sindrom Gregg[6]: – surditate, – cataractă/glaucom, – MCC, – retard neuropsihic.	
Virsul citomegalic (CMV)	• Identificarea virusului în scuamele din urină sau în exsudat faringian, în săptămâna 1 de viaţă. • Copilul poate avea virurie încă 1-6 ani.	• Hipotrofie intrauterină, microcefalie, • Pneumonie, sepsis, • Calcific. periventriculare, corioretinită, • Icter, HSM, erupţie peteşială, • Anemie, trombocitopenie, leucopenie, • Nou-născuţii pot fi asimptomatici la naştere, • Sechele: surditate, retard neuropsihic.	• Profilaxia: utilizarea produselor de sânge CMV negative • Tratamentul posibil: Gancyclovir.
Herpes simplex 2	Transmitere sexcuală, • Primoinfecţia genitală poate fi asimptomatică. Contaminarea: – rar intrauterin, – de obicei la naştere.	• Forma localizată: cheratoconjunctivită, leziuni cutanate • Forma generalizată: sepsis, suferinţă SNC – encefalită, • Infecţia intrauterină: corioretinită, microcefalie, leziuni cutanate. • Infecţia intrapartum:	Tratament: Adeninarabinozid 15-30 mg/kg ivlent (12 ore), Acyclovir Profilaxie când există leziuni genitale active, cezariana indicaţie majoră.

[6] Sindromul Gregg reprezintă tabloul clinic al rubeolei congenitale la copilul mai mare.

Agent etiologic	Date epidemiologice materne	Manifestările neonatale	Profilaxie şi tratament
		Debut în prima săptămână: leziuni cutanate veziculoase, diseminare rapidă SNC, encefalită, mortalitate 80%.	
Treponema pallidum (lues)	• Test de absorbţie Ac anti TP, pentru: Ig G se negativează 6 luni IG M trebuie să fie negativ la naştere când e pozitiv, nou-născutul trebuie tratat de lues. PL se va efectua înaintea tratamentului.	La naştere: hidrops, prematuritate, erupţie buloasă palmoplantar, icter, HSM, anemie, trombocitopenie, pneumonie. Postnatal: rinită (coriza unilaterală), rash, HSM, condiloma lata, pleiocitoză LCR, cheratită, metafizită, osteocondrită, periostită oase lungi[7], limfocitoză, hepatită. Debutul tardiv: afectare dentară, osoasă, SNC, cutanată şi a urechii.	Penicilina eficientă pentru mamă şi făt Tratarea mamei cu Penicilină în timpul sarcinii duce de obicei la eradicarea infecţiei. Mama va avea VDRL şi TPHA + Copilul la fel – transferul Ig G.
HIV	Majoritatea mamelor seropozitive sunt asimptomatice. Factorii de risc crescut: prostituţie, consum de droguri, relaţii cu persoane bisexuale infectate.	Simptomele apar în primele 3-6 luni la 20-40% din sugari: deficit de creştere, infecţii recurente, HSM, manifestări neurologice.	Profilaxie prenatală, intrapartum, postnatală cuAZT. Tratament: Ig umane iv, biseptol, AZT.
Hepatita B	Screening mamă agHBs +: • agHBe + risc de infecţie copil	• Hepatită acută neonatală; • Pot deveni purtători sănătoşi.	Profilaxia: Ig anti HB, vaccinare anti HB, imediat postnatal (schema de imunizare rapidă).

[7] Pseudoparalizia Parrot reprezintă manifestarea clinică a afectării osoase în luesul congenital.

Agent etiologic	Date epidemiologice materne	Manifestările neonatale	Profilaxie şi tratament
	• antiHBE + riscul foarte scăzut; • agHBe-antiHBe + risc mic de a transmite boala: copilul poate deveni purtător de agHBs.		
Neisseria gonorrhoeae	• Transmitere pe cale sexuală; • Infectarea la naştere.	• Oftalmie, • Meningită, • Sepsis.	Profilaxia: nitrat de Ag intraconjunctival, picături oculare cu eritromicină. Tratament: rocephine (ceftriaxonă) iv sau fortum (cefotaxim) iv.
Virusul varicelo-zosterian	Infecţie intrauterină – mama varicelă în trimestrul I, II rar determină malformaţii. Varicelă severă a nou-născutului în cazul varicelei materne cu 7 zile înainte sau 5 după naştere.	Microftalmie, cataractă. corioretinită, aplazie – hipoplazia medulară, atrofie cutaneo-mucoasă, cicatrice cutanate.	Profilaxie neonatală Ig anti virus varicelo-zosterian 2 ml. Tratamentul nou-născutului: Acyclovir iv 10 zile.
Mycobacterium tuberculosis	IDR la PPD +, viraj recent, Rx pulmonar +, contact prezent. Tratamentul HIN + sinerdol +/ - etambutol	Rar congenitală: pneumonie septică; TBC primară pulmonară dobândită); Asimptomatici, urmărirea PPD în timp.	Profilaxie: HIN, BCG, izolare, contraindicată alăptarea. Tratament: HIN + sinerdol + pirazinamidă.

Sugarul HIV pozitiv sau orice sugar la care este suspectată infecţia HIV trebuie orientat spre un centru de boli infecţioase sau spre alt specialist familiarizat cu îngrijirea copiilor cu infecţie HIV.

Bibliografie selectivă

1. AVERY G. B. – *Neonatology: Pathophisiology and Management of the Newborn III-rd*. Ed. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1987.
2. CIOFU E., CIOFU C. – *Esenţialul în pediatrie*, Ed. Medical Amaltea, Bucureşti, 1997.
3. ENGLE W. D. – *Neonatal Emergencies*, Futura Publ. Comp. Mt. Kisco, N. Y., 1991.
4. HIRSH, J. E. BRAIN – *Hemostasis and Thrombosis. A Conceptual Approach* (II-nd Edition), p. 81-82 (1983).
5. LEVENE M. I., TUDEHOPE D., RHEARLE J. – *Essential of neonatal medicine*, Oxford Blaclwell Scientic Publications 1992
6. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D., STAMATE M. – *Neurologie pediatrică* – Curs de pediatrie IMF Bucureşti 1981.
7. SOMMER B. – *Pädiatrische Ultraschalldiagnostyk in der Praxis*, pp. 149-157, 239-240. Walter de Gruyter Berlin – New York 1991.
8. STEVEN M. DONN – *The Michigan Manual – A guide to Neonatal intensive Care*, II-nd Ed., Futura Publ. Inc. N.Y., 1997.
9. ROGERS M. C. – *Textbook pf Pediatric Intensive Care*; Williams& Wilkins 1987.

5.2. ICTERELE NEONATALE (M. Craiu)

Particularităţi ale metabolismului bilirubinei la nou-născut

Prin comparaţie cu adultul, la nou-născut (nn) există o serie de particularităţi ale metabolismului bilirubinei (în ceea ce priveşte transportul, captarea, conjugarea şi excreţia), ce determină acumularea acesteia şi apariţia icterului.

Producţia crescută

Producţia zilnică de bilirubină la nn este dublă faţă de cea de la adult: 6-8 g (nou-născutul), faţă de 3-4 g (adultul);

Cantitatea mai mare de hemoglobină: Hb = 16-20 g/dl (la nn);

Durata de viaţă a hematiilor mai scurtă: 90 zile la nn faţă de 120 la adult.

Transport deficitar şi captare hepatică scăzută

Concentraţia mai scăzută a albuminei plasmatice la nn.

Afinitate mai scăzută a albuminemiei pentru bilirubină la nn.

Competiţie scăzută pentru situsurile de legare a bilirubinei de la nivelul albuminei circulante (prin acizi graşi, anioni, antibiotice etc.).

Concentraţie mai scăzută a ligandinelor la nn faţă de adult.

Inhibiţie prin competiţie a ligandinelor la nn.

Conjugare şi excreţie mai scăzute decât la adult

Concentraţia mai mică în hepatocit a glucuronil-transferazei [aceasta are nivele decelabile în hepatocit de la 16 săptămâni de gestaţie, fiind activă funcţional; între 17 şi 30 săptămâni de gestaţie are o concentraţie de 0,1% faţă de adult, iar între 30 şi 40 săptămâni de 1%; concentraţiile de la adult sunt atinse în 6-14 săptămâni de la naştere; face parte din enzimele cu inducţie prin substrat, deci nivele ridicate ale bilirubinei o activează; poate fi activată şi de fenobarbital, fenitoin, aspirină].

Particularitate de glucurono-conjugare la nn – mai puţin diglucuronid şi mai mult monoglucuronid. Acest fapt permite o deconjugare mai uşoară la nivelul intestinului.

Treapta care limitează procesul de clearance al bilirubinei este excreţia biliară a acesteia (după prima săptămână de viaţă).

Circulaţie hepato-entero-hepatică (HEH) mai crescută decât la adult

Nivele crescute de beta-glucuronidază în intestinul de nn (acestea sunt decelabile încă de la 12 săptămâni de gestaţie). Este mai uşor scindată molecula de bilirubină conjugată, deoarece predomină monoglucuronidul.

Absenţa bacteriilor din tractul intestinal face ca procesul de biotransformare în urobilinogeni să fie redus, deci mai multă bilirubină va intra în circuitul HEH.

Pool enteric crescut de bilirubină la nn: fiecare gram de meconiu conţine 1 mg de bilirubină.

Icterul apare, **clinic**, la valori mai mari de 5 mg/dl de bilirubină. Valori peste limita normală de 1 mg/dl (de la adult) sunt decelabile practic la toţi nou-născuţii (hiperbilirubinemie „chimică"), dar icterul clinic nu este prezent decât la 65% din nn la termen şi la 85% din nn prematuri. Doar o minoritate va avea valori înalte ale bilirubinei, potenţial periculoase (peste 12,8 mg/dl, (după [1] citat de Ragavendra Rao, 2000): 6-10% la albi, 25% la asiatici (din care 2% fac valori peste 20 mg/dl) şi 4% la negri. Datele din Studiul Naţional SUA [4] confirmă că 95% din nou-născuţii cu greutate peste 2 500 grame au valori ale bilirubinei sub 12,9 mg/dl. Există în mod cert diferenţe etnice şi de mod de alimentaţie în evaluarea pragului de normalitate a hiperbilirubinemie neonatale **[5, 11]**. Astfel:

Nou-născuţi albi (caucazieni şi hispanici) au valori normale de până la 14 mg/dl;

Nou-născuţi negri au valori normale de până la 12 mg/dl;

Nou-născuţi de rasă galbenă au valori normale de până la 16 mg/dl.

La aceste valori se poate adăuga încă un surplus de 2 mg/dl dacă aceşti nou-născuţi sunt alimentaţi la sân.

Factori ce favorizează accentuarea icterului fiziologic:

– Diabetul matern;

– Altitudine crescută;
– Medicaţie administrată mamei la naştere: diazepam, oxitocină, anestezie epidurală;
– Cauze obstetricale: ruptură prelungită de membrane, pensare tardivă de cordon, naştere asistată instrumental, asfixia la naştere;
– Nou-născut de sex masculin;
– Întârzierea eliminării meconiului sau eliminarea lui incompletă.

Mecanismele prin care apare hiperbilirubinemia la nou-născut sunt următoarele:

ICTER CU BILIRUBINĂ INDIRECTĂ (clinic – icter rubinic)
- Hiperproducţie de bilirubină
  - Anemii hemolitice, imune sau non-imune
  - Sepsis
  - Policitemia
  - Hemoragii oculte sau evidente clinic ce duc la acumularea tisulară de sânge, cu hemoliză secundară
- Scăderea „epurării" bilirubinei indirecte, ce se formează în cantităţi normale
  - Anomalii ale metabolismului bilirubinei: sindrom Criggler – Najjar tip I şi II (deficit de glucuronil-transferază, total sau parţial), sindrom Gilbert, deficit de ligandine pe versantul sanguin al hepatocitului (captare şi transport deficitar al bilirubinei libere la nivelul reticulului endoplasmic neted)
  - Alte boli metabolice: galactozemia, tirozinemia
- Deficite endocrine: hipotiroidism, hipopituitarism

ICTER CU BILIRUBINĂ DIRECTĂ (clinic – icter verdinic)
- Afecţiuni hepatobiliare
  - Cu hepatocitoliză: hepatită neonatală cu celule gigant
  - Cu deficit de transport al bilirubinei conjugate la polul biliar al hepatocitului: sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor
  - Cu colestază: atrezie de căi biliare intrahepatice/extrahepatice, chist de coledoc, icter hemolitic sever cu sindrom de „bilă groasă", nutriţia parenterală totală
- Infecţii
  - Intrauterine: sindrom TORCH (rubeola, toxoplasma, virus citomegalic, virus herpetic; actualmente în acest grup a fost inclus şi luesul)
  - Post-partum: sepsis, ITU
- Boli metabolice ereditare
  - Fibroza chistică, galactozemia, deficitul de alfa – 1 anti-tripsină
- Circulaţie hepato-entero-hepatică exagerată: obstrucţii intestinale congenitale sau dobândite.

Datele de literatură sugerează că cea mai mare parte a cazurilor de icter neo-natal ce impun reinternarea în spital, ulterior externării din maternitate, a unor nou-născuți aparent normali (după ~ 5 zile de la naştere), sunt cazuri cu prognostic excelent **[2]**: 95% din aceşti copii au icter legat de alăptarea la sân sau nu au o cauză evidentă. Doar o minoritate au izoimunizare ABO/Rh (3,5% din cazuri), icter de resorbție din cefalhematom (~ 1%), galactozemie (0,3%) etc.

Icterele neonatale cu prognostic rezervat, cum ar fi cel din sepsis, apar în special la nou-născuți aparent sănătoşi, la care se prelungeşte internarea în maternitate, în mod deosebit în secțiile de prematuri, sau la nou-născuții din secțiile de reanimare, care prezintă elemente de suferință evidentă şi nu pot fi externați rapid din maternitate.

AAP **[6]** a precizat cifra de 17 mg/dl ca nivel seric al bilirubinei de la care este rațional să intervenim terapeutic, pentru nou-născuții la termen, aparent sănătoşi.

Sunt descrişi factori de risc ce pot favoriza creşteri excesive ale nivelelor de bilirubină:

- Prematuritatea
- Originea etnică
- Diabetul matern
- Alăptare la sân
- Sexul masculin
- Echimoze, hematoame
- Policitemia
- Administrarea de oxitocină în travaliu

Există mai multe dileme privind atitudinea cea mai rațională în fața unui nou-născut ce a început să prezinte icter după naştere. Deoarece în majoritatea țărilor dezvoltate tendința generală este de a scurta la maximum perioada de internare în maternitate, reducându-o la 1-2 zile, deci anterior perioadei de nivele maxime ale bilirubinei (care sunt descrise între zilele 3 şi 5), au fost elaborate o serie de recomandări pentru monitorizarea riscului de hiperbilirubinemie **[3]** la acei copii externați precoce, după 24-48 ore. Pot fi folosite următoarele modalități de evaluare: măsurarea producției de monoxid de carbon, estimarea vizuală a intensității icterului, folosirea evaluării bazate pe factorii de risc, efectuarea unor determinări de tip secreening ale bilirubinei la 24 şi 48 ore.

Producția de monoxid de carbon (CO) este un indicator al catabolismului HEM-ului, oferind astfel indirect informații despre cantitatea de bilirubină produsă prin hemoliză. CO poate fi măsurat în aerul expirat, la sfârşitul expirului (End Tidal carbon monoxide – ET_{co}). Această metodă a fost imaginată ca urmare a faptului că măsurătorile de bilirubină totală nu oferă date foarte riguroase, prin nici o metodă folosită, în special în zona nivelelor „critice". Analizoarele de ET_{co} identifică acei nou-născuți la risc de icter nuclear încă înainte de instalarea unui icter

intens. Metoda are o valoare predictivă excelentă (după Stevenson citat de [3]) de 96,4% – adică cei cu valori normale de CO practic nu au risc de hiperbilirubinemie severă. În cazul asocierii metodei ET_{co} cu o determinare a nivelului de bilirubină la 24 ore de viață valoarea predictivă creşte şi mai mult.

Monitorizarea bilirubinei la momentul externării a identificat următoarele nivele serice **[6]**:

- 5 mg/dl (percentila 40) – nici un copil cu valori mai mici decât acesta nu va trece peste pragul de intervenție terapeutică de 17 mg/dl;
- 8 mg/dl (percentila 40) – 39,5% din copiii care au valori de la acest "prag" în sus vor prezenta după un timp hiperbilirubinemie ce impune acțiune terapeutică (peste 17 mg/dl).

Decizia terapeutică în fața unui nou-născut cu icter este rezultatul unui proces complex de evaluare a unui ansamblu de informații: datele de anamneză, examenul clinic, evoluția icterului şi a manifestărilor asociate, datele paraclinice. Fiecare medic va lua decizia pe care o consideră cea mai adecvată, cântărind beneficiile unei anumite intervenții raportate la riscurile acesteia şi respectiv la consecințele temporizării actului terapeutic.

Deoarece valorile obținute la măsurarea bilirubinei directe sunt extrem de variabile, în funcție de metoda folosită, este recomandat **[6]** să nu se scadă valoarea acesteia din bilirubina totală, în cazul în care trebuie să luăm o decizie terapeutică la un nou-născut aparent sănătos dar care are icter.

AAP a elaborat recomandări ce trebuie folosite în evaluarea nou-născutului cu icter **[6]**:

1. Determinarea la mamă a grupului de sânge (Rh şi ABO) în cursul investigațiilor efectuate ca screening prenatal;
2. Test Coombs direct şi determinare de grup (Rh şi ABO) la nou-născut, din cordonul ombilical, în acele cazuri în care nu se cunoaşte grupa de sânge a mamei sau atunci când mama este Rh negativ;
3. La mamele care au la determinarea prenatală grupa 0I este util să păstrăm sânge din cordon, pentru retestare;
4. Atunci când ne gândim la o anemie hemolitică (pe criterii de antecedente familiale, de apartenență etnică sau geografică şi de moment şi evoluție a icterului) trebuie efectuate teste de hemoliză: reticulocite, test Coombs etc.;
5. Se va măsura valoarea bilirubinei totale la nou-născuții ce au icter din prima zi de viață;
6. Pentru a evalua corect icterul la nou-născut se va efectua examinarea într-o cameră bine luminată, cu lumină naturală. La nou-născuți se va evalua aspectul icterului dermal prin efectuarea

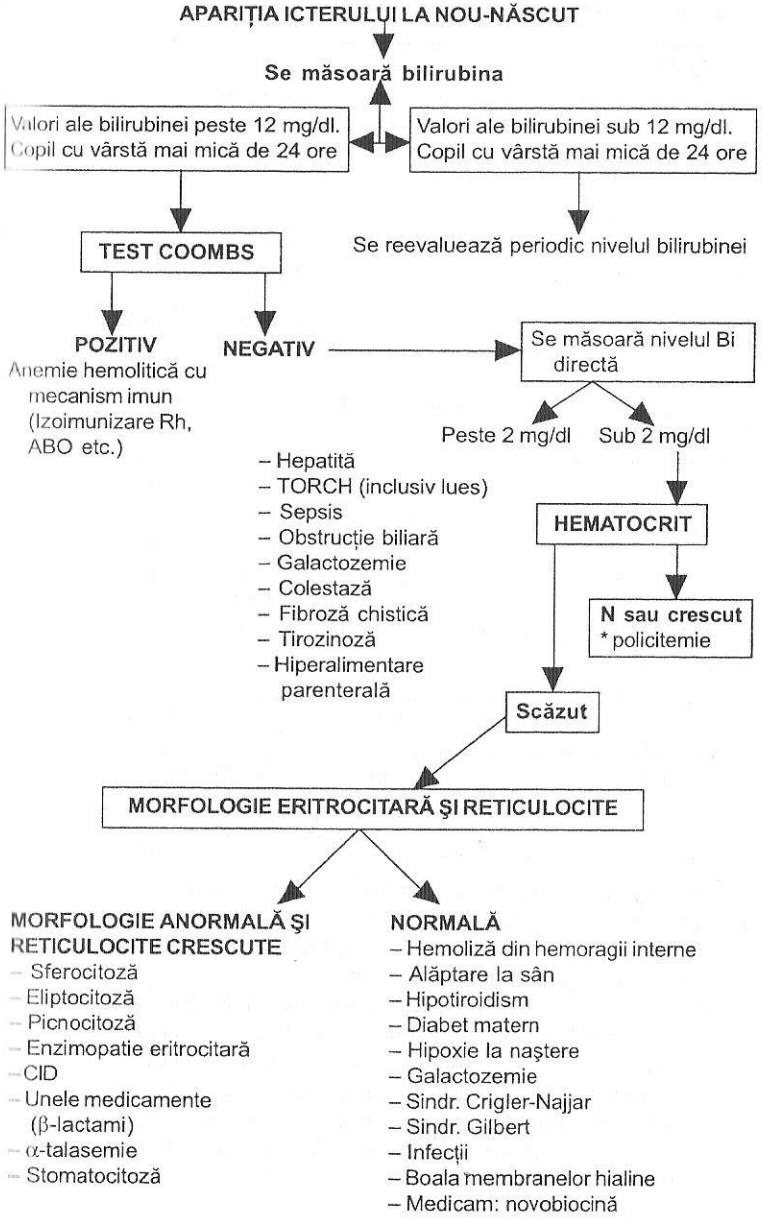
unei manevre de vitropresiune, deoarece aceasta pune mai bine în evidență culoarea țesutului subcutanat. De obicei icterul apare și progresează în sens cranio-caudal, apărând întâi la față și apoi, pe măsură ce cresc nivelele de bilirubină, extinzându-se și la trunchi și membre **[10]**;

7. La toți nou-născuții care încep să prezinte o serie întreagă de anomalii clinice (apnee, dificultăți de supt, letargie, modificări ale comportamentului, instabilitate termică) se vor face analize în vederea excluderii altor cauze pentru icter (vezi și tabelul 1);
8. Toți nou-născuții care sunt externați din maternitate în primele 2 zile de viață vor fi reevaluați, după 2-3 zile de la externare, de către medic;
9. Circa 1/3 din nou-născuții sănătoși care sunt alăptați la sân pot să prezinte încă icter și după două săptămâni [9]. Dacă există scaune acolice sau urine hipercrome se va măsura bilirubina directă. Dacă elementele de istoric oferă date normale, va continua urmărirea copilului, fără alte investigații suplimentare. Dacă icterul persistă peste 3 săptămâni atunci se vor face determinări urinare și sanguine (în special de bilirubină serică directă și indirectă, pigmenturie).

Tabelul 1. Factorii care sugerează prezența unui icter patologic la nou-născut [7]

Factori ce sugerează o anemie hemolitică	– Istoric familial de anemie hemolitică – Debutul icterului în primele ore de viață – Creșterea nivelelor de bilirubină mai repede decât 0,5 mg/dl/oră – Paloare – Hepato-splenomegalie – Creștere rapidă a bilirubinei totale după 24-48 ore (de luat în discuție deficit de G6PD) – Factorii etnici care ar favoriza anumite tipuri de anemie hemolitică (G6PD) – Eșecul fototerapiei corect aplicate de a scădea nivelele de bilirubină totală
Factori ce sugerează boli ce au la debut icter (galactozemie, sepsis etc.)	– Vărsături – Letargie – Dificultăți de alimentare – Hepato-splenomegalie – Scădere ponderală anormal de mare – Apnee – Instabilitate termică – Tahipnee
Elemente clinice care evocă icter colestatic	– Urine hipercrome sau pigmenți și săruri biliare prezente în urină – Scaune acolice – Persistența icterului peste 3 săptămâni

Figura 1. Algoritm de evaluare a unui nou-născut cu icter **[12]**



Tabelul 2. Opțiuni terapeutice în fața unui nou-născut la termen, aparent sănătos, cu icter [6]

Vârstă				
Sub 24 h	Sugarii la termen care devin icterici sub 24 ore nu pot fi considerați sănătoşi şi trebuie investigați în continuare			
	Ar putea fi făcută fototerapie	Fototerapie	Exsanguino-transfuzie, dacă foto eşuează	Exsanguino-transfuzie
25-48 h	> 12 mg/dl	> 15	> 20 mg/dl	> 25 mg/dl
49-72 h	> 15 mg/dl	> 18	> 30 mg/dl	> 30 mg/dl
> 72 h	> 17 mg/dl	> 20	> 30 mg/dl	> 30 mg/dl

Tabelul 3. Opțiuni terapeutice în fața unui nou-născut la termen, dar bolnav, cu icter [6]

Vârsta	Fototerapie	Exsanguino-transfuzie
Sub 24 ore	10-14 mg/dl	Peste 20 mg/dl
Peste 24 ore	15 mg/dl	Peste 20 mg/dl

Tabelul 4. Opțiuni terapeutice în fața unui nou-născut prematur cu icter [8]

Greutatea	Fototerapie	Exsanguino-transfuzie
< 1500 g	5-8 mg/dl	13-16 mg/dl
1500-1999 g	8-12 mg/dl	16-18 mg/dl
2000-2499 g	11-14 mg/dl	18-20 mg/dl

Actual, cea mai folosită modalitate terapeutică în fața unui nou-născut cu icter semnificativ este fototerapia. Aceasta permite scăderea nivelelor de bilirubină, şi în acest mod scade nevoia de măsuri agresive, cum ar fi exsanguinotransfuzia.

Elemente care optimizează efectele favorabile ale fototerapiei:

- Folosirea lămpilor speciale de fototerapie, cu lumină albastră, cu o lungime de undă de 475-500 nm (codificate în SUA: F20 T12 BB).
- Maximizarea suprafeței cutanate expuse la fototerapie, cu ajutorul diverselor mijloace: pături sau saci de dormit pentru fototerapie (Ohmeda biliblanket, Wallaby II, Olympic Bili-Lite Pad), folosirea unor suprafețe reflectorizante de tip staniol plasate sub copilul ce face fototerapie standard.

- Folosirea dozelor de energie luminoasă adecvate: 5-30 watt/cm^2/nm).
- Atenție la protecția ochilor (cu ochelari de fototerapie) şi a testiculelor (cu scutece având cea mai mică dimensiune, pentru a nu acoperi şi multă piele).

Alte modalități terapeutice sunt exsanguinotransfuzia şi tratamentul farmacologic.

Diverse substanțe interferă cu metabolismul bilirubinei, putând fi folosite la sugarii cu icter accentuat: fenobarbitalul (accelerează glucuronoconjugarea), agarul (inhibă reabsorbția intestinală a bilirubinei care intră în circuitul hepato-entero-hepatic), metaloporfirinele sintetice (inhibă producția de bilirubină), gamma-globulinele de uz intravenos (blochează situsurile de fixare a anticorpilor în cazul anemiilor prin izoimunizare – în doze mari, 1 gram/kg cu ajutorul unui injectomat, pe durata a 6-8 ore).

În cazul copiilor ce fac icter sever datorită alăptării la sân există mai multe opțiuni terapeutice:

- se poate continua alăptarea şi copilul este monitorizat activ;
- se întrerupe temporar alăptarea la sân şi se dă formulă adaptată;
- se pot alterna mesele de formulă cu suptul la sân;
- se pot suplimenta, cu formulă adaptată, nişte mese mai mici, obținute prin supt la sân;
- fototerapie asociată cu oricare dintre cele de mai sus;
- profilaxia este extrem de importantă – mamele vor fi învățate să dea mese frecvente nou-născutului (cel puțin 8-10 mese/zi); se vor evita „suplimentările" cu apă sau soluții glucozate.

Neurotoxicitatea bilirubinei

Contrar convingerilor profane, icterul nuclear a fost descris chiar şi la sugari aparent sănătoşi, născuți la termen, alimentați la sân, deoarece au prezentat creşteri ale bilirubinei peste 35 mg/dL!

Există mai multe teorii care au fost elaborate pentru a explica neurotoxicitatea bilirubinei **[3]**:

- ipoteza bilirubinei libere: bilirubina trece bariera hematoencefalică şi ajunge în structurile SNC atunci când este depăşită capacitatea de legare a bilirubinei de către albumină;
- ipoteza anionului monovalent: bilirubina trece bariera hematoencefalică sub forma anionului monovalent. Acesta ia naştere în prezența excesului de H^+ (mediu acid), din complexul molecular sub care este transportată bilirubina în sânge (albumina fixează bilirubina sub forma unui di-anion, la nivelul a două situsuri – **un situs primar**, cu mare afinitate pentru bilirubină, care poate cupla 8,5 mg bilirubină/1 gram de albumină şi un **situs secundar** cu afinitate redusă). Cele două molecule de bilirubină eliberate de pe molecula transportatoare de albumină se află în stare de di-anioni. Aceştia se pot cupla cu H^+ şi formează anioni monovalenți.

Ei au capacitatea de a traversa membranele fosfolipidice, cum ar fi bariera hematoencefalică.

În **situații normale** anionii monovalenți de bilirubină au capacitatea de a trece rapid în SNC. Sugarii rămân asimptomatici deoarece bilirubina liberă, disponibilă sub această formă, este în cantități extrem de reduse.

În **situații anormale**, cum ar fi cele în care ia naştere icterul nuclear (encefalopatia hiperbilirubinemică), există mecanisme diferite de traversare a barierei hematoencefalice, după cum această barieră este intactă sau alterată structural.

În cazurile cu barieră intactă se produce o scădere a capacității de transport (hipoalbuminemie, capacitate de legare scăzută a albuminei, competiție de fixare pe situsurile albuminei, cum ar fi competiția produsă de sulfonamide, salicilați şi acizii graşi liberi etc.) şi astfel există mai multă albumină liberă ca di-anion; anumiți factori favorizanți accelerează trecerea bilirubinei în SNC; acidoza (se produc mai mulți anioni monovalenți), hipoglicemia, hipotermia, hiperosmolaritatea, creşterea circulației cerebrale cu stază vasculară sau hipertensiune intracraniană.

În cazurile cu barieră alterată structural pot trece atât bilirubina liberă (di-anioni sau anioni monovalenți) cât şi cea legată de albumină. „Deschiderea" barierei hematoencefalice poate fi reversibilă (în hipercapnie, hiperosmolaritate).

Icterul nuclear este definit ca afecțiunea neurologică severă produsă prin „impregnarea" cu bilirubină a nucleilor bazali (globus pallidus, putamen, nucleul caudat).

Aspectul clinic în faza acută, în perioada neo-natală este de suferință cerebrală severă cu: absența reflexului de supt, diminuarea până la absență a reflexului Moro, vărsături şi țipăt cerebral. Apoi apar: rigiditate musculară, paralizia privirii pe verticală (în sus), crize oculogire şi convulsii. Acei sugari care supraviețuiesc perioadei neonatale vor prezenta: coreoatetoză (paralizie cerebrală atetoidă), surditate, displazie de smalț dentar şi deficiență mentală, de obicei severă.

Bibliografie selectivă

1. GOURLEY G. R. : *Bilirubin Metabolism and Kernicterus*. Advances in Pediatrics, 44: 173-229, 1997.
2. HEIMLER R., SHEKHAWAT P. et al: *Hospital readmission and morbidity following early newborn discharge*. Clin. Pediatr. , 37(10): 609-615, 1998.
3. POLIN R. A.: *Changing concepts in the management of neonatal hypebilirubinemia*. Caietul Simpozionului Newstart III, Bucureşti, pag. 31-48, 2000.
4. NEWMAN T. B., KLEBANOFF M. A.: *Neonatal hyperbilirubinemia and long term outcome: Another look at the Collaborative Perinatal Project*. Pediatrics, 92: 558-565, 1993.

5. NEWMAN T. B., MAISELS J. M.: *Evaluation and treatment of jaundice in the term infant: a kinder, gentler approache*. Pediatrics, 89: 809-818, 1992.
6. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn, Pediatrics, 94: 558-565, 1995.
7. BHUTANI et al.: Pediatrics, 103, 1999.
8. MAISELS J. M.: *Neonatal jaundice and Kerniccterus* in Gellis and Kagan's Current Pediatric Therapy, ediția 15, sub redacția Burg F. C., Wald E. R, Ingelfiger J. R., Polin R. A., 805, 1996.
9. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care. 3rd Edition, Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics; 1992.
10. KRAMER L. I.: *Advencement of dermal icterus in the jaundice newborn*. AJDC, 118:454, 1969.
11. GALE R., SEIDMAN D. S. et al.: *Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population*. J. Pediatr Gastroenterol Nutr, 10: 82-86, 1990.
12. CLOHERTY J. P., STAKA A.: *Manual of Neonatal Care*, 3rd Ed Boston, Little Brown & Co, 1991.

5.3. SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE A NOU-NĂSCUTULUI (SDRNN) (Tatiana Ciomârtan)

Este definit ca insuficiența respiratorie determinată de deficitul de surfactant la prematuri. (Termenul de "idiopatică" este impropriu, având în vedere faptul că etiopatogenia sa este bine cunoscută.) Alt termen utilizat este acela de boală cu membrane hialine.

Incidență

Apare practic exclusiv la prematuri şi incidența sa este invers proporțională cu vârsta gestațională şi este de aproape 2 ori mai mică la cei ale căror mame au primit glucocorticoizi antepartum.

Fiziopatologie

Tulburarea de bază constă în sinteza, de către pneumocitele de tip II, a unei cantități insuficiente de surfactant.

Surfactantul = dipalmitoil fosfatidil colină / lecitină. Una dintre componentele sale este proteina A (SPA). Aceasta este utilă pentru aprecierea maturității pulmonare fetale (prin determinarea concentrației sale în lichidul amniotic, pentru diagnosticul precoce al SDR – pacienții au valori mai scăzute ale SPA în comparație cu prematurii fără SDR), pentru diagnosticul diferențial al SDR cu alte afecțiuni care pot avea tablou clinic asemănător – pneumonie, infecție cu streptococ din grupul B – şi pentru aprecierea şanselor de supraviețuire (prematurii cu SDR ale căror valori ale SPA nu cresc în primele 4 zile după naştere au risc crescut de deces).

Proprietățile surfactantului

1. Acțiune antiatelectatică – scade tensiunea superficială la nivelul alveolelor pulmonare.
2. Acțiune antiedematoasă – tot prin modificarea tensiunii superficiale.
3. Acțiune de reducere a travaliului ventilator – rezultat al celor două acțiuni precedente.
4. Acțiune de apărare locală – activează macrofagele și favorizează eliminarea resturilor și detritusurilor celulare.

Sinteza surfactantului (S)

- din săptămâna 22 – 24 se produce, în proporție de 50%, S. labil, nefuncțional, care se degradează ușor în condiții de acidoză, hipoxie, hipoglicemie, hipotermie;
- din săptămâna 35 se sintetizează S. stabil, funcțional.

Factori care modifică riscul de SDR:

↑ *riscul de SDR*	↓ *riscul de SDR*
– DZ matern	– stress matern (toxemie, HTA)
– naștere prin cezariană	– RCIU
– hipoxie la naștere	– infecții materne
– AHC de SDR (frate/soră)	– administrare de glucocorticoizi mamei

Patogenie

1) *Deficitul de S* determină producerea de atelectazii pulmonare (alveolele nu sunt ventilate).

2) Ca urmare a atelectaziilor apar *hipoxia și hipercapnia* – care nu pot fi compensate prin polipnee.

3) Hipoxia și hipercapnia determină *vasoconstricție* în teritoriul *arteriolelor pulmonare*, favorizând menținerea deschisă a canalului arterial; concomitent se produce o creștere a permeabilității capilare pulmonare, cu acumularea de lichid și fibrină la nivel alveolar și în final formarea de membrane hialine.

Anatomie patologică

În primele 24 h de la naștere se formează membrana hialină (MH), alcătuită din fibrină acidofilă care căptușește canalele alveolare și alveolele. După 36 h, în MH apare infiltrat inflamator reprezentat de macrofage și histiocite care fagocitează MH. În 7 – 10 zile leziunile histologice dispar, ceea ce dă afecțiunii un **caracter autolimitat.**

Important este ca nou-născutul să reușească să supraviețuiască până la vârsta de 7 zile!

Clinic

Debut în primele 4 – 6 ore – cu cât este mai precoce, cu atât evoluția este mai gravă. Prematurul care, la vârsta de 4 – 6 ore, nu are SDR, dar ulterior prezintă semne de detresă respiratorie este foarte puțin probabil să aibă SDR (poate fi o pneumonie, frecvent cu streptococ din grupul B).

Semnele clinice ale SDR includ:

- stare generală alterată,
- polipnee,
- semne de insuficiență respiratorie (geamăt expirator, bătăi ale aripilor nazale, retracții sternale și ale spațiilor intercostale (tiraj), balans toraco-abdominal – retracția toracelui și bombarea abdomenului în inspir),
- murmur vezicular diminuat,
- edeme ale membrelor,
- hipotensiune arterială.

În evoluție se pot constata:

- crize de apnee (determinate de o hemoragie intraventriculară), hemoragie pulmonară, hipotermie, stare de șoc și deces în câteva ore; sau
- ameliorare după 4 – 5 zile: nașterea constituie un stres, nou-născutul secretă glucocorticoizi care favorizează sinteza de surfactant;
- complicații:
- icter nuclear (frecvent există hiperbilirubinemie),
- septicemie (iatrogenă – secundară intubației endotraheale și ventilației artificiale, cateterizării vaselor ombilicale) manifestată prin agravarea stării generale, atunci când detresa respiratorie începe să cedeze,
- pneumotorax (iatrogen – secundar ventilației artificiale cu presiune pozitivă).

Biologic

- acidoză metabolică, hiperpotasemie, hiperfosforemie, hipernatriemie;
- radiologic: voalare difuză cu aspect reticulogranular = atelectazie generalizată, asemănător cu hemoragia pulmonară (aceasta nu are, însă, bronhogramă aeriană).

Tratament

1. Profilactic:

a) Evitarea/amânarea nașterii premature – se administrează mamei tocolitice (Salbutamol);

b) Administrarea de glucocorticoizi (Betametazonă) gravidei cu amenințare de naștere prematură, cu 24 – 48 h anterior momentului anticipat al nașterii reduce incidența SDR cu 50%. Aceștia accelerează maturarea pulmonară a fătului.

c) Administrarea de surfactant – în sala de nașteri – nou-născuților cu VG < 28 săptămâni. Doza inițială este de 100 mg/kg.

2. Curativ

a) *Ventilație artificială cu presiune continuă (CPAP) sau intermitent (PIP) pozitivă* împiedică producerea atelectaziilor. Se utilizează Fi O_2 minim (de dorit <60%), astfel încât să se mențină în limite

normale $PaCO_2$ şi PaO_2. Concentraţiile crescute de O_2 au efect toxic asupra capilarelor retiniene, cerebrale şi pulmonare; *ventilaţia cu înaltă frecvenţă* este o metodă intrată ceva mai recent în arsenalul terapeutic şi care are avantajul unei incidenţe mai reduse a displaziei bronho-pulmonare.

b) Administrarea de *surfactant (S)* (suspensie în soluţie salină), pe sonda de intubaţie: cu cât tratamentul se începe mai devreme, cu atât prognosticul va fi mai bun (la primele semne de detresă respiratorie la nou-născuţii cu VG<32 săptămâni sau în primele 12 h la cei cu VG 33 – 36 săptămâni).

Preparatul poate fi natural (bovin, Survanta – sau porcin, Curosurf) sau sintetic (uman – Exosurf); doza: 100 mg/kg pentru S. natural, 25 – 100 mg/kg pentru cel sintetic. Se poate repeta la nevoie după 48 h (în total 1 – 4 doze, în funcţie de preparat).

Beneficiile tratamentului cu S:

- ameliorarea raportului ventilaţie/perfuzie – prin scăderea şunturilor intrapulmonare;
- ameliorarea complianţei pulmonare devine reală în primele 24 h;
- scăderea mortalităţii prin SDR cu aprox. 40% şi a incidenţei pneumotoraxului cu până la 60%.

c) Administrarea de *dexametazonă* – este recomandată de unii autori încă din prima zi de viaţă, datorită faptului că poate ameliora statusul pulmonar şi facilita extubarea; alţi autori preferă să o administreze din ziua a 4-a, când se pare că este momentul cel mai potrivit pentru începerea tratamentului antiinflamator şi pentru a permite excluderea în prealabil a unei infecţii congenitale;

d) *Ambroxolul* a fost sugerat ca posibilă opţiune terapeutică, pentru că favorizează biosinteza şi secreţia de surfactant, are specificitate mare pentru ţesutul pulmonar şi accelerează maturarea pulmonară (chiar şi când este administrat gravidelor). A fost administrat iv în 5 minute, 30 mg/kg/zi în 4 prize.

La supravieţuitorii care au avut SDR ambroxolul pare să scadă incidenţa displaziei bronhopulmonare, ameliorează mecanica pulmonară, scade incidenţa hemoragiei intracraniene şi a pneumoniei dobândite.

Efectele sale se instalează în 24 – 48 h de la administrare, de aceea, şi datorită persistenţei efectului său dincolo de perioada în care este eficient surfactantul (ale cărui efecte sunt imediate), se recomandă asocierea celor două substanţe.

d) *Reechilibrare acido-bazică* – cu bicarbonat de sodiu, în funcţie de parametrii Astrup.

e) *Menţinerea termoreglării.*

f) *Alimentaţie parenterală* – până la 2 zile, iniţial cu glucoză 10%, la care se adaugă ulterior K, Ca, aminoacizi, lipide, vitamine etc.

Aportul lichidian: ziua I – 60 ml/kg/zi,ziua a III-a – 120 ml/kg/zi. Supraîncărcarea lichidiană poate determina persistenţa canalului arterial cu consecinţe hemodinamice negative (hipertensiune pulmonară persistentă).

Reacţii adverse, complicaţii (ale bolii şi ale tratamentului)

1. Secundare administrării de surfactant
   - *hemoragia intraalveolară întinsă (HIAI)* – posibile explicaţii: ameliorarea acută a oxigenării, asigurată de către surfactant, supraîncărcare circulatorie determinată de modificări acute ale hemodinamicii pulmonare, aşa cum se întâmplă în persistenţa canalului arterial (PCA); fragilitate capilară determinată de prematuritatea extremă; coagulopatie localizată, probabil declanşată de preparatul de surfactant (care ar inhiba funcţia plachetară sau factorii de coagulare sau ambele, sau ar putea scădea factorii de coagulare prin consum local). Oricum, se pare că acest risc este mic în comparaţie cu beneficiile clare ale surfactantului în tratamentul SDR.
2. Secundare ventilaţiei cu presiune pozitivă cu O_2 în concentraţii ridicate
   - *retinopatia de prematuritate* (numită în trecut *fibroplazie retrolentală)* – determinată de toxicitatea O_2 în concentraţii crescute. Mecanismul de producere a leziunilor este legat de prezenţa radicalilor liberi toxici (efect direct al oxigenoterapiei) care determină leziuni tisulare.
   - *hipertensiune pulmonară persistentă*;
   - *displazie bronhopulmonară (DBP)* = boală pulmonară cronică produsă prin utilizarea ventilaţiei artificiale clasice cu concentraţii crescute de O_2 mai mult de 5 – 6 zile.

Prognostic

Este mult ameliorat de la introducerea în practică a ventilaţiei artificiale (în special ventilaţia cu înaltă frecvenţă) şi a tratamentului cu surfactant, cu ameliorarea funcţionalităţii pulmonare şi a prognosticului neurologic pe termen lung. Incidenţa complicaţiilor şi a sechelelor este invers proporţională cu vârsta gestaţională.

Bibliografie selectivă

1. GROSS I – *Respiratory distress syndrome.* In: Oski's Pediatrics – Principles and Practice ed III, editat de McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD şi Warshaw JB, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, p 254-8.
2. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Committee on Fetus and Newborn – *Surfactant Replacement Therapy for Respiratory Distress Syndrome.* Pediatrics 1999; 103:684-5.

3. AMBALAVANAN N, SCHELONKA RL, CARLO W – *Ventilator strategies.* În: Assisted ventilation of the neonate, ed IV, editat de Goldsmith JP şi Karotkin EH, Saunders-Elsevier, 2003, p 251-3.
4. WHITSETT JA, PRYHUBER GS, RICE WR, WARNER BB, WERT SE – *Acute respiratory disorders.* În: Neonatology – Pathophysiology and management of the newborn, editat de Avery GB, Fletcher MA şi MacDonald MG, JB Lippincott Company, 1994, p: 436 – 8, 447-8.
5. HODGSON WA, TRUOG WE – *Principles of management of respiratory problems.* În: Neonatology – Pathophysiology and management of the newborn, editat de Avery GB, Fletcher MA şi MacDonald MG, JB Lippincott Company, 1994, p: 484, 490.
6. D'ALESSANDRO MP – *Hyaline Membrane Disease (Respiratory Distress Syndrome)* (HMD) (RDS). Children's Virtual Hospital http://www.vh.org/pediatric/provider/radiology/PAP/NeonatalChestDiseases/HMD.html.
7. GOLDENRING J – *Medical Encyclopedia: Respiratory distress syndrome (RDS) in infants.* http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001563.html.

5.4. TAHIPNEEA TRANZITORIE A NOU-NĂSCUTULUI (TTN) (Tatiana Ciomârtan)

Incidență. Este apreciată la 11/1000 născuți vii, mai ales născuți la termen.

Fiziopatologie. TTN este consecința producerii unui *surfactant dezorganizat* (cu deficit calitativ, nu cantitativ ca în SDRnn). Mecanismul este reprezentat de întârzierea resorbției lichidului alveolar – în hipoxia intrauterină / extragerea prin operație cezariană. Numit, impropriu, şi sindrom de aspirare de lichid amniotic.

Factorii de risc includ naşterea prin operație cezariană [2], prematuritatea, sedarea maternă, astmul în antecedentele materne [1], administrarea de beta-adrenergice la mamă şi hipoxia fetală severă [3, 4].

Clinic. Debut în primele 6 ore de la naştere: apar semne de insuficiență respiratorie mai puțin grave decât în SDRNN. Scorul Apgar este de 4 – 7.

Radiologie. Pulmonar: atelectazii segmentare/lobare, accentuarea desenului perihilar, hiperinflație pulmonară,lichid la nivelul scizurilor; cardiac: cardiomegalie uşoară.

Diagnostic diferențial

1. SDR,
2. Sindromul de aspirație de meconiu,
3. Pneumotoraxul sau emfizemul interstițial,

4. Malformații congenitale cardiace,
5. Pneumonia sau septicemia.

Tratament. Nu necesită tratament specific, doar menținerea unei oxigenări adecvate (P_aO_2 de 60 – 80 mmHg). Ocazional este necesară ventilația mecanică de scurtă durată.[5]

Deseori, până la excluderea posibilității existenței unei infecții, nou-născuților cu TTN li se administrează antibiotice cu spectru larg.

Evoluție. De regulă tahipneea persistă minimum 12 ore; deseori semnele se remit în 24 – 48 h.

Prognostic. Excelent, nu există riscul producerii displaziei bronhopulmonare, dar este posibilă producerea unor complicații iatrogene, precum infecțiile sau pneumotoraxul.[5,6]

Bibliografie selectivă

1. DEMISSIE K, MARCELLA SW, BRECKENRIDGE MB, RHOADS GG – *Maternal asthma and transient tachypnea of the newborn.* Pediatrics 1998 Jul; 102(1 Pt 1): 84-90.
2. MILNER AD, SAUNDERS RA, HOPKIN IE – *Effects of delivery by caesarean section on lung mechanics and lung volume in the human neonate.* Arch Dis Child 1978; 53(7): 545-8.
3. RAWLINGS JS, SMITH FR – *Transient tachypnea of the newborn. An analysis of neonatal and obstetric risk factors.* Am J Dis Child 1984 Sep; 138(9): 869-71.
4. SCHATZ M, ZEIGER RS, HOFFMAN CP – *Increased transient tachypnea of the newborn in infants of asthmatic mothers.* Am J Dis Child 1991 Feb; 145(2): 156-8.
5. GROSS I – *Transient tachypnea of the newborn.* În: Oski's Pediatrics – Principles and Practice ed III, editat de McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD şi Warshaw JB, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, p 259.
6. WHITSETT JA, PRYHUBER GS, RICE WR, WARNER BB, WERT SE – *Acute respiratory disorders.* În: Neonatology – Pathophysiology and management of the newborn, editat de Avery GB, Fletcher MA şi MacDonald MG, JB Lippincott Company, 1994, p: 449.
7. ASENJO M – *Transient Tachypnea Of The Newborn.* Medicine Journal, Dec 7 2001, Vol 2, Nr 12.

5.5. SINDROMUL ASPIRAȚIEI DE MECONIU (S.A.M.) (Tatiana Ciomârtan)

Definiție. Prezența meconiului în trahee, sub nivelul corzilor vocale.

Incidență. 2 – 22% dintre născuții vii au lichid amniotic meconial, mai ales la postmaturi, incidența SAM este estimată la 4%. [1, 2]

Fiziopatologie. Meconiul conține săruri biliare, colesterol, enzime și detritusuri celulare din căile biliare și mucoasa intestinală; el apare la 10 – 12 săptămâni de gestație, la nivelul ileonului. Este prezent în lichidul amniotic în condiții de hipoxie intrauterină (aproape niciodată înainte de săpt. 38 de gestație) sau în travaliu. Nou-născutul prezintă „gasping" (mișcări respiratorii ineficiente care permit aspirarea meconiului în arborele traheobronșic). O dată ajuns în căilor respiratorii (CR), el determină obstrucția acestora, cu scăderea complianței pulmonare și leziuni parenchimatoase. Atunci când obstrucția unor CR este completă se produc atelectazii localizate (agravate și de distrugerea surfactantului de către substanțele prezente în meconiu). În final se ajunge la hipoxemie, hipercapnie și acidoză secundare variabile, în funcție de întinderea leziunilor. La cei cu hipoxemie severă s-a decelat existența hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP), cu șunt dreapta – stânga.

Anatomie patologică. Meconiul se comportă ca un corp străin – determină apariția locală de macrofage și histiocite care se transformă în celule gigante care distrug surfactantul (pneumonie chimică). Acest fenomen nu este obligatoriu. Mai pot exista: membrane hialine, hemoragie, necroză vasculară și parenchimatoasă pulmonare.

Clinic. Semne de detresă respiratorie variabilă – de la ușoară până la severă și chiar deces, hiperinflație pulmonară sau atelectazii.

Radiologic. Infiltrate micro- și macronodulare, hiperinflație localizată sau generalizată și atelectazii segmentare sau lobare.

Tratament

1. Profilactic

Profilaxia, diagnosticul precoce și tratamentul hipoxiei fetale.

Aspirația corectă a oro-faringelui, de către obstetrician, imediat după expulzia capului, și apoi aspirația traheei de către neonatolog, la cei care au reactivitate scăzută a intrat în practica medicală încă din anii '70; această atitudine a început să fie contestată în ultimii ani, un studiu multicentric din anul 2000 și o metaanaliză din 2004 indicând faptul că, la născuții la termen care au lichid amniotic meconial și stare bună la naștere, manevra nu aduce beneficii pe termen scurt sau mediu din punct de vedere al prognosticului respirator [3, 4].

2. Curativ [5]

Manipulare minimă – la nn cu hipoxemie severă agitația poate agrava hipoxemia.

Corecția hipoxemiei și acidozei – oxigenoterapie cu sau fără ventilație – în funcție de parametrii oxigenării tisulare (saturația în oxigen a sângelui capilar SpO_2 măsurată transcutanat cu pulsoximetrul) și ai echilibrului acido-bazic (determinări din sângele prelevat din artera ombilicală sau din capilar).

Ventilație artificială – este necesară la aprox. 50% dintre pacienți, obiectivul fiind menținerea oxemiei la > 60 mmHg în vederea prevenirii

vasoconstricției pulmonare ocazionate de hipoxemie. Se pot folosi tehnici convenționale sau ventilația oscilatorie cu înaltă frecvență care ar putea reduce riscul de barotraumă.

Oxidul nitric – este util, în asociere cu ventilația cu frecvență înaltă: după obținerea recrutării alveolare acesta poate ajunge la niveluri distale ale arborelui traheo-bronșic și produce vasodilatație pulmonară, ameliorând astfel hipoxemia.

Administrarea de Surfactant – la doze > decât cele folosite în SDR (Survanta 150 mg/kg/doză) – duce la ameliorarea oxigenării, reducerea riscului de pneumotorax, dar se pare că nu influențează rata de supraviețuire [6].

Oxigenarea transmembranară extracorporeală (ECMO) – este utilizată în formele grave (cu HTAP), care nu răspund la tratamentul obișnuit.

Tratamentul tulburărilor asociate – secundare hipoxiei la naștere (insuficiența renală, tulburările de coagulare, edemul cerebral, convulsiile etc).

Corticoizii – deși în SAM există fenomene inflamatorii pulmonare, ei nu îmbunătățesc funcția respiratorie, pot chiar să prelungească durata utilizării oxigenoterapiei [7].

Prognostic. S-a îmbunătățit considerabil în ultimii ani, o dată cu introducerea noilor tehnici de ventilație și utilizarea Surfactantului și a ECMO. Continuă, totuși, să existe mortalitate și morbiditate semnificative, explicate nu numai prin SAM în sine, ci și prin tulburările asociate, precum encefalopatia hipoxic-ischemică [8].

Bibliografie selectivă

1. IBRAHIM CPH, SUBHEDAR NV – *Management of meconium aspiration syndrome*. Current Paediatrics 2005; 15:92-8.
2. GELFAND SL, FANAROFF JM, WALSH MC – *Meconium stained fluid: approach to the mother and the baby.* Pediatr Clin North Am. 2004;51:655-67.
3. WISWELL TE, GANNON CM, JACOB J et al – *Delivery Room Management of the Apparently Vigorous Meconium-stained Neonate: Results of the Multicenter, International Collaborative Trial*. Pediatrics 2000;105;1-7
4. HALLIDAY HL, SWEET D – *Endotracheal intubation at birth for preventing morbidity and mortality in vigorous, meconium-stained infants born at term* (Cochrane review). În: The Cochrane Library, Issue 2. Chichester, UK 2004.
5. SOLL RF, DARGAVILLE P – *Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term infants* (Cochrane Review). În: The Cochrane Library, Issue 3. Chichester, UK 2004.
6. HODGSON WA, TRUOG WE – *Principles of management of respiratory problems*. În: Neonatology – Pathophysiology and manage-

ment of the newborn, editat de Avery GB, Fletcher MA şi MacDonald MG, JB Lippincott Company, 1994, p:490-1, 499.
7. WARD M, SINN J – *Steroid therapy for meconium aspiration syndrome in newborn infants* (Cochrane review). În: The Cochrane Library, Issue 2. Chichester, UK 2004.
8. WHITSETT JA, PRYHUBER GS, RICE WR, WARNER BB, WERT SE – *Acute respiratory disorders*. În: Neonatology – Pathophysiology and management of the newborn, editat de Avery GB, Fletcher MA şi MacDonald MG, JB Lippincott Company, 1994, p: 438-41.

5.6. BOALA HEMOLITICĂ A NOU-NĂSCUTULUI PRIN INCOMPATIBILITATE DE RH (Tatiana Ciomârtan)

Se mai numeşte **eritroblastoză fetală.**

Patogenie

Sistemul Rh are 3 perechi de antigene: C, c, D, d, E, e.

Rasa albă	Rasa neagră	Rasa galbenă
Rh pozitiv = 85% Rh negativ = 15%	Rh pozitiv = 93% Rh negativ = 7%	Rh pozitiv = 99% Rh negativ = 1%

Antigenul Rh (Ag Rh) este prezent pe suprafaţa hematiilor fetale încă de la 8 săptămâni de gestaţie. În mod normal nu există aglutinine naturale (ca în sistemul ABO); ele apar numai în caz de izoimunizare (sensibilizări repetate). În 96% din cazuri izoimunizarea este anti D (care constituie antigenul cel mai imunogen), 2% anti C, 1% anti e, 0,5% anti E, 0,5% anti c. Izoimunizarea se produce la femei cu Rh negativ care au avut avorturi sau sarcini cu feţi Rh pozitiv sau care au primit transfuzii cu sânge Rh pozitiv în antecedente.

Etapele izoimunizării:

1. Pasajul hematiilor fetale Rh pozitiv în circulaţia mamei Rh negativ:
- are loc la sfârşitul sarcinii în 50% din cazuri (din toate sarcinile), mai ales atunci când se aplică forceps, se face operaţie cezariană, versiune internă sau examen vaginal frecvent;
- în 80% din cazuri cantitatea de sânge care trece de la făt la mamă este mai mică de 0,5 ml;
- în 1% din cazuri această cantitate este de până la 5 ml.

Cantitatea minimă necesară declanşării izoimunizării la prima izoimunizare este de 1 ml sânge fetal, la sarcinile ulterioare, cantităţile necesare sunt mai mici. Hematiile fetale ajunse în circulaţia maternă sunt lizate şi Ag Rh pozitiv este pus în libertate în circulaţia maternă, mesajul fiind transmis limfocitelor de către macrofage.

2. Sinteza de anticorpi (Ac-i) specifici anti D reprezintă izoimunizarea propriu-zisă: dacă mama nu are avorturi cu feţi Rh pozitiv sau transfuzii cu sânge Rh pozitiv în antecedente, izoimunizarea nu se produce la prima sarcină. Izoimunizarea constă în transformarea blastică a limfocitelor sensibilizate (de către macrofage), cu producerea, iniţial, a unui răspuns imun primar IgM anti D. La stimulările ulterioare se produce un răspuns tardiv – mai amplu şi mai rapid – prin IgG. Anticorpii au acţiune aglutinantă.

3. Transferul transplacentar al Ac-ilor de la mamă la făt şi hemoliza fetală: în viaţa intrauterină, bilirubina rezultată este în mare parte epurată pe cale placentară, motiv pentru care, de cele mai multe ori, icterul lipseşte la naştere.

Se constată:
- anemie severă, cu insuficienţă cardiacă (inclusiv edeme);
- regenerare medulară crescută (apar eritroblaşti în sângele periferic);
- regenerare extramedulară crescută (obiectivată prin hepatosplenomegalie);
- hipoalbuminemie – prin insuficienţa hepatică funcţională – cu apariţia de edeme = anasarca feto-placentară).

Clinic
- avorturi tardive;
- deces fetal în ultimele luni de sarcină;

1. Anasarca feto-placentară (boala Schridde). În majoritatea cazurilor naşterea este prematură – la 7 – 8 luni (în mod excepţional ajunge la termen); este născut mort/trăieşte doar câteva ore.

Clinic:
- edeme generalizate (şi serozite) – accentuate la nivelul craniului ("coc de femeie");
- paloare, icter şi tentă ciroasă;
- tegumente infiltrate şi peteşii (frecvent) şi sufuziuni sanguine
- facies de lună plină;
- gât scurt, "de taur";
- abdomen mărit de volum prin hepatosplenomegalie;
- placentă edematiată, friabilă, uneori cântăreşte peste 1000 g;
- cordon ombilical infiltrat;

Investigaţii:
- anemie gravă Hb = 3 – 7 g/dl;
- eritroblaşti (mai ales bazofili) numeroşi în sângele periferic: 60.000 -200.000/mm^3;
- reticulocitoză 40 – 60%;
- trombocitopenie determinată deseori de coagularea intravasculară diseminată (CID);
- semn patognomonic radiologic = haloul craniului (dublu contur: la interior osul, iar la exterior ţesuturile moi edematiate); poziţie de Buddha vizibilă radiologic, este observată uneori.

Evoluție: deces rapid în cateva ore;
– SDR constituie o complicație frecventă.

2. Icterul grav familial al nou-născutului (Pfannenstiel):

Clinic:
– la naştere:
– anemie;
– fără edeme;
– fără icter (prin clearance placentar);
– primele ore – 24 h:
– apare icter cu progresiune cefalo-caudală, cu nuanță ciroasă;
– hepatosplenomegalie – aproape întotdeauna prezentă, secundară hematopoiezei extramedulare şi insuficienței cardiace congestive, la cazurile cu anemii severe;
– urine şi scaune hipercrome;
– sindrom hemoragic determinat prin mecanism imunologic şi prin CID – purpură, peteşii şi echimoze.

Investigații:
– anemie gravă – Hb = 3 – 4 g/dl;
– reticulocitoză severă;
– eritroblastoză importantă – 10 – 40%;
– hiperplazie eritroblastică la nivel medular;

Evoluție:
Icter nuclear – frecvent în formele netratate;
– debut în ziua 2 – 6;
– la BRi > 20 mg/dl.

3. Anemia gravă (tip Ecklin) reprezintă forma pur anemică:
– naştere spontană/cezariană la VG de 36 săptămâni, cu scor Apgar bun;
– după 24 h apare anemie gravă determinată de ruperea echilibrului între hemoliză şi posibilitățile de regenerare medulară (acestea din urmă sunt depăşite);

Clinic:
– paloare importantă;
– fără icter vizibil;
– edeme moderate;
– bont ombilical gălbui;

Investigații:
– anemie – Hb < 12 g/dl;
– eritroblastoză moderată 20/100 leucocite;
– reticulocitoză 30%;
– trombocite în număr normal;
– hiperplazie eritroblastică medulară;
– BRt = 3 – 5 mg/dl;

4. Icterul nuclear Schmorl (encefalopatia hiperbilirubinemică). Apare la BRi > 20 mg/dl la nou-născutul la termen; la prematuri apare la BRi > 18 mg/dl datorită unui nivel mai scăzut al albuminelor plasmatice şi a unei imaturități funcționale a barierei hemato-encefalice (BHE).

Factori determinanți:
– imaturitatea funcțională a BHE determină o permeabilitate crescută a acesteia,
– liposolubilitatea BRi favorizează traversarea BHE de către BRi şi fixarea sa în țesutul nervos,
– preferențialitatea circulației cerebrale în zona germinativă periventriculară – unde sunt situați şi ganglionii bazali face ca aici să se depună preponderent BRi;

Factori care favorizează fixarea BRi în ganglionii bazali:
– hipoxia şi mai ales
– acidoza, ceea ce explică faptul că icterul nuclear este apanajul prematurului.

Stadiile icterului nuclear:
1) Ziua 2 – 6 – există 2 posibilități:

a. – hipotonie	b. – spasticitate
– hiporeactivitate	– opistotonus
– reflex de supt slab	– cu/fără febră
– se poate produce decesul	

2) După 7 zile spasticitatea cedează progresiv, uneori complet – dând falsa impresie că icterul nuclear nu s-a produs;
3) După 1 lună:
– spasticitate
– atetoză
– surditate
– retard psihic
– disartrie

Biologic. Diagnosticul de laborator în incompatibilitatea de Rh
1. Prenatal
– incompatibilitate de Rh: mama Rh negativ, tatăl Rh pozitiv;
– dozare de anticorpi anti Rh (D) la mamă
– la primipare la 3, 6 şi 8 luni
– la multipare lunar până la 7 luni, apoi la fiecare două săptămâni;
– test Coombs indirect;
– reacția de aglutinare a hematiilor sensibilizate

Titru ce creşte rapid sau este mai mare sau egal cu 1/64 = afectare fetală

Titru ≥ 1/32 la prima sarcină sau
Titru ≥ 1/16 la orice sarcină ulterioară
} se determină BR în lichidul amniotic.

Titrul scade brusc în trimestrul III – semnifică o trecere masivă a anticorpilor materni la făt.

2. La naştere: debutul se produce în primele 24 ore

a) BR în sângele din cordonul ombilical = 3 – 5 mg/dl (valorile > 5 mg/dl = mare gravitate)

BR creşte rapid în primele 6 ore, cu peste 5 mg/dl/zi, până la maxim 50 mg (Există însă şi forme pur anemice, în care BR este < 5 mg/dl!). BRd este < 25% din BRt; rareori este crescută (forme foarte grave sau în anasarca fetoplacentară).

Icterul are evoluţie prelungită (săptămâni, luni de zile) cu tablou de icter retenţional ("sindrom de bilă groasă"), determinat de insuficienţa excretorie hepatocelulară.

b) Hematologic = hemoliză:

- anemie: Hb scade până la 3 – 4 g/dl (în anasarcă), Ht scade mai puţin decât Hb pentru că există eritroblastoză, reticulocitoză, macrocitoză; valoarea normală: 48% în ziua I, 46% în prima săptămână. Uneori HB şi Ht sunt normale = regenerare medulară intensă.
- regenerare medulară: eritroblastoză (până la 200–300.000/mm^3 în anasarcă), reticulocitoză (până la 50%), macrocitoză, reacţie mieloidă;

c) Imunologic = incompatibilitate Rh între mamă şi nou-născut

Testul Coombs direct poate fi fals negativ:

- în izoimunizări severe – toate situsurile antigenice eritrocitare sunt ocupate de anticorpi,
- nou-născutul are Ag Dn = variantă a antigenului D, dar testul Coombs indirect este pozitiv.

d) Alte investigaţii:

- trombocitopenie prin mecanism imunologic şi prin CID.
- hipoglicemie (în cazuri grave) prin hiperinsulinism determinat de hiperplazia celulelor beta din insulele Langerhans.

Diagnostic diferenţial: incompatibilitatea de grup ABO

Tratament

Profilactic

1. Declanşarea prematură a naşterii – medicamentos / prin cezariană – se împiedică parţial trecerea anticorpilor anti Rh de la mamă la făt (pe cât posibil, la VG suficient de avansată pentru a nu expune nn la complicaţiille prematurităţii);
2. Transfuzia fetală intrauterină – la 25 – 35 săptămâni – pentru a corecta anemia;
3. Prevenirea izoimunizării – cea mai eficientă metodă; mamelor Rh negativ care au născut copii Rh pozitiv:
   - la prima naştere – în travaliu/în expulzie,

   - la naşterile următoare – în primele 72 h de la naştere li se administrează Ig anti D 0,3 mg i.m.
4. *Imunoglobuline de uz iv* – administrate la femeile cu feţi cu hidrops fetalis în antecedente, sunt utile în diminuarea răspunsului imun generat de izoimunizare.

Curativ pentru incompatibilitate, dar profilactic pentru icterul nuclear:

1. *Pan – Fototerapia* cu lumină albă (fluorescentă – 380-700 nm) / albastră (450-460 nm)

Lumina albă este preferabilă pentru că cea albastră nu permite observarea apariţiei cianozei.

Sub influenţa luminii, BR indirectă (BRi) suferă la nivelul tegumentelor un proces de oxidare, transformându-se în BR directă (BRd) – hidrosolubilă şi excretată pe cale renală.

Indicaţii: – BRi > 15 mg/dl la nou-născutul la termen şi BRi > 10–12 mg/dl la prematur.

2. *Fenobarbitalul*: administrat p.o. sau i.m.
   - doza de atac 5 – 10 mg/kg,
   - doza de întreţinere 3 – 5 mg/kg; autorii americani nu-l recomandă de rutină – efectul se instalează după o perioadă de latenţă de 3 – 7 zile şi valoarea sa terapeutică este mai mică dacă se administrează după apariţia icterului.

Este mai util pentru icterul Criegler – Najjar şi pentru «sindromul de bilă groasă».

3. *Exsanguinotransfuzia (ET)* = metoda de elecţie în formele grave.

- Principiu: înlocuirea hematiilor fetale sensibilizate cu sânge compatibil, atât cu cel fetal, cât şi cu cel matern.
- Efecte: scăderea titrului de Ac-i şi a BRi.

Indicaţii:

- în primele 12 h – când BRi creşte cu 0,5 – 1 mg/h;
- la 12 – 48 h – când BRi se apropie de 18 mg/dl.

- Tehnică
  - se cateterizează vena ombilicală;
  - se extrage sânge pentru determinarea BR şi test Coombs direct şi indirect;
  - se extrag şi se introduc câte 5 – 10 ml sânge (încălzit), în total 150 – 170 ml/kg (= 2 x volumul sanguin al nou-născutului) în 1 – 2 şedinţe a câte 1,5 – 2 h.

De obicei, se utilizează masă eritrocitară izogrup Rh negativ proaspătă (de maximum 72 h), testat HIV şi Ag HBs. Preparatul este citratat, ceea ce poate determina:

- hipocalcemie: se manifestă prin agitaţie, mişcări ritmice de sucţiune. Se administrează calciu gluconic 10% 0,5 – 2 ml lent pe cateterul ombilical (utilizat pentru exsanguinotransfuzie), cu control ECG. Cedează spontan după ET;

– acidoză: se administrează bicarbonat de Na.

4. Albumină umană 25%: se administrează 1g/kg cu 1 – 2 h înainte de ET, căreia îi potențează efectele. 1 g albumină leagă aproximativ 15 mg BRi.

Complicații ale incompatibilității Rh:

1. Anemia – se poate agrava în următoarele 6 – 8 săptămâni.
2. „Sindromul de bilă groasă" se manifestă prin icter persistent – săptămâni, luni – cu BRd – mecanism obstructiv: urini hipercrome, scaune acolice şi pigmenți biliari în urină. Dispare după 3 – 6 luni. Nu necesită tratament specific.
3. Icterul nuclear.
4. Tromboza venei ombilicale – infecțioasă / traumatică.

Bibliografie selectivă

1. CASHORE W – *Hemolytic hyperbilirubinemia: Rh disease. Neonatal hyperbilirubinemia.* În: Oski's Pediatrics – Principles and Practice ed III, editat de McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD şi Warshaw JB, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, p 202-3.
2. LILEY HG – *Management of maternal alloimmunization.* În: Immune hemolytic disease din Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood, ed. VI, editat de Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, W.B. Saunders Company, 2003, p: 72-3.
3. LILEY HG – *Treatment of the neonate with hemolytic disease.* În: Immune hemolytic disease din Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood, ed. VI, editat de Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, W.B. Saunders Company, 2003, p: 75-7.
4. BLANCHETTE V, DOYLE J, SCHMIDT B, ZIPURSKI A – *Hematology.* În: Neonatology – Pathophysiology and management of the newborn, editat de Avery GB, Fletcher MA şi MacDonald MG, JB Lippincott Company, 1994, p: 962-6.
5. SALEM L – *Rh incompatibility.* Medicine Journal, Dec 11 2001, Vol 2, Nr 12.
6. WAGLE S, DESHPANDE PG – HEMOLYTIC DISEASE OF NEWBORN. Medicine Journal, Jan 2 2002, Vol 3, Nr 1.
7. MARGULIES M, VOTO LS, MATHET E, MARGULIES M. – *High-dose intravenous IgG for the treatment of severe rhesus alloimmunization.* Vox Sang 1991;61:181-9.
3. PORTER TF, et al – *Intravenous immune globulin in the management of severe Rh D hemolytic disease.* Obstet Gynecol Surv. 1997;52:193-7.

5.7. BOALA HEMOLITICĂ A NOU-NĂSCUTULUI PRIN INCOMPATIBILITATE DE GRUP ABO

(Tatiana Ciomârtan)

Apare numai la mame cu grup 0. Copilul poate avea grup A (95% din cazuri) sau B.

Izoimunizarea se poate produce de la prima sarcină (antigenele A şi B sunt puternic imunogene) prin:

– sarcină cu făt de grup A sau B,
– infecții microbiene,
– vaccinări (ATPA!).

Clinic:

– icter precoce,
– anemie – uşoară până la moderată,
– hepatosplenomegalie – inconstantă, moderată.

Biologic

– Hb 10 – 12 g/dl,
– microsferocitoză (diagnostic diferențial cu sferocitoza ereditară ce poate debuta la nou-născut),
– hipercromie eritrocitară,
– fragilitate osmotică crescută,
– reticulocitoză (10 – 15%)
– BRi crescută (până la 20 mg/dl în 10 – 20% din cazuri),
– test Coombs indirect pozitiv (în sferocitoză este negativ),
– test Coombs direct deseori este negativ (când este pozitiv hemoliza este severă);
– prenatal prezența anticorpilor anti A/B se decelează la mamă doar la 2/3 din cazuri.

Tratament

– Fototerapie şi Fenobarbital – în formele moderate;
– Exsanguinotransfuzie – în formele severe.

Bibliografie selectivă

1. CASHORE W – *ABO incompatibility. Neonatal hyperbilirubinemia.* În: Oski's Pediatrics – Principles and Practice ed III, editat de McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD şi Warshaw JB, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, p 203 -4.
2. LILEY HG – *ABO hemolytic disease.* În: Immune hemolytic disease din Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood, ed. VI, editat de Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, W.B. Saunders Company, 2003, p: 79-80.

5.8. ENCEFALOPATIA HIPOXIC-ISCHEMICĂ A NOU-NĂSCUTULUI (Tatiana Ciomârtan)

Encefalopatia hipoxic-ischemică (EHI) este o tulburare a funcțiilor cerebrale care se manifestă în timpul primelor zile sau săptămâni de viața prin alterarea stării de conștiență, tulburarea tonusului muscular și a posturii și convulsii **(EHI constituie principalul factor etiologic al convulsiilor în perioada neonatală)**. Cauza cea mai frecvent recunoscută, dar nu și unica, este hipoxia – ischemia cerebrală la nou-născuții la termen, ca rezultat al asfixiei intrapartum.

Incidență. În țările industrializate incidența EHI este apreciată la 6/1000 născuți vii, cifrele fiind considerabil mai mari în țările în curs de dezvoltare. Ea este responsabilă de până la 25% din mortalitatea perinatală la nou-născuții la termen. Numai un număr foarte mic de feți care intră în detresă în timpul travaliului și care sunt în detresă la naștere vor face EHI. Totuși, nou-născuții la termen care au EHI, au avut semne de detresă în timpul travaliului și detresă severă la naștere, necesitând aplicarea de manevre de resuscitare.

Anatomie patologică. Principalele leziuni ale sistemului nervos central observate în EHI la nou-născutul la termen sunt:

1. *Necroza neuronală selectivă* – la nivelul cortexului unei părți a hipocampusului, în cortexul cerebelos, talamus, trunchiul cerebral și în coarnele anterioare ale măduvei spinării; în timp, la nivelul regiunilor afectate se observă apariția atrofiei cerebrale și a encefalomalaciei multichistice;
2. *Leziunea cerebrală parasagitală* – necroza neuronală se produce la nivelul cortexului parasagital din profunzimea scizurilor (numită și ulegirie – frecvent girusul cel mai afectat este cel postcentral) și substanței albe subcorticale. Este determinată de hipotensiune arterială în circulația sistemică;
3. *Leucomalacia periventriculară* – este întâlnită cel mai frecvent la prematuri, la care reprezintă principala leziune ischemică. Este caracterizată prin necroza substanței albe periventriculare de la nivelul coarnelor anterioare ale ventriculilor laterali, care ocazional poate să aibe și caracter hemoragic;
4. *Status marmoratus* – la nivelul ganglionilor bazali, talamusului și cortexului se produc necroză neuronală, glioză, hipermielinizare a astrocitelor, ceea ce conferă zonelor afectate un aspect marmorat. Efectele pe termen scurt nu sunt încă precizate;
5. *Necroza cerebrală focală sau multifocală* – secundară unor tromboze sau trombembolii cerebrale arteriale sau venoase. Născuții la termen au mai mult leziuni focale – infarct cerebral focal – și pot fi asimptomatici sau cu asimetrii ale motricității și convulsii focale sau multifocale în perioada neonatală.

Patogenie. EHI este caracterizată prin 2 fenomene ce se pot produce simultan sau succesiv:

- hipoxemia = conținut scăzut de O_2 la nivelul unui anumit teritoriu vascular;
- ischemia = hipoperfuzie la nivelul unui anumit teritoriu vascular.

Asfixia este cea mai frecventă cauză de leziuni cerebrale în perioada perinatală. Asfixia intrapartum ușoară și moderată nu determină EHI. Aceasta deoarece majoritatea fetilor care suferă un grad oarecare de asfixie sunt capabili să-și mențină perfuzia cerebrală prin redistribuirea circulației de la intestin și rinichi către creier (și cord). Asfixia intrapartum foarte severă poate determina redistribuția debitului cardiac către organele vitale (creier, cord, suprarenale), cu scăderea fluxului sanguin pulmonar, renal și gastro-intestinal și hipotensiune sistemică. Aceasta duce la alterarea autoreglării cerebrovasculare și, în condițiile unei relații liniare între presiunea arterială sistemică și fluxul sanguin cerebral, scăderea acestuia din urmă cu producerea de ischemie și hipoxemie. Acestea determină eliberarea de toxine excitatorii (ex. Glutamatul), care la rândul lor duc la apoptoză neuronală.

Factori de risc

1. Factori prenatali materni – responsabili de 20% dintre cazurile de EHI:
   - multiparitatea,
   - diabet zaharat
   - efortul fizic,
   - deficiențe nutriționale (în special anemia);
2. Factori intrapartum – 35% dintre cazuri, plus alte 35% în care factori antepartum se combină cu cei intrapartum:
   - prolapsul de cordon ombilical, – ruptură uterină
   - hemoragia maternă; – traumatism obstetrical
3. Factori postnatali – 10% dintre cazuri:
   - retardul de creștere intrauterină (riscul este de 10 ori mai mare la dismaturi),
   - hipoglicemia – întâlnită la mulți dismaturi – și
   - hipotermia.

Monitorizarea fetală intrapartum de rutină nu oferă informații referitoare la perfuzia cerebrală, astfel încât, în prezent, **nu se poate prezice înainte de naștere apariția EHI**.

Clinic. Debutul disfuncției neurologice este variabil în timp. Cei care au risc crescut de sechele pe termen lung prezintă semne clinice din primele 12 ore de la naștere.

Este important de precizat că scorul Apgar nu se corelează cu starea clinică a nou-născutului: copii cu scor Apgar bun la naștere pot face forme moderate sau chiar severe de EHI. Timpul până la revenirea la

normal a frecvenței respiratorii și a tonusului (alterate ca și ceilalți parametri ai scorului Apgar, ca urmare a asfixiei) poate indica riscul de EHI și de prognostic rezervat: întârzierea cu mai mult de 2 ore în revenirea tonusului muscular este asociată cu o incidență ridicată a EHI și a sechelelor neurologice semnificative.

Principalele aspecte care trebuie luate în considerație în evaluarea stării clinice a unui nou-născut cu EHI sunt:

- starea de conștiență,
- tonusul muscular,
- existența convulsiilor,
- activitatea respiratorie (și alte funcții ale trunchiului cerebral),
- presiunea intracraniană – inclusiv prin examinarea fontanelei anterioare.

În funcție de severitate sunt recunoscute trei grade ale EHI (descrise de către Sarnat & Sarnat):

• **Ușoară – Gradul I.** Este cea mai frecventă. Durata asfixiei este de regulă mai mică de 24 ore. Nou-născuții afectați sunt deseori excesiv de vioi și răspund excepțional de rapid la stimuli. Ei pot fi descriși ca „nervoși". Convulsiile nu fac parte din tabloul EHI ușoare. Tonusul muscular este normal, dar au reflexe osteotendinoase și arhaice (inclusiv Moro) exagerate, pupilele deseori midriatice. Reflexul de supt este slab, alimentația este dificilă. Majoritatea copiilor cu EHI ușoară revin la normal în 24 – 48 h.

• **Moderată – Gradul II.** Starea de conștiență este deprimată până la nivelul de letargie sau obnubilare asociată cu convulsii. Tonusul muscular este redus, pot apărea pareze și mioză; reflexele arhaice, ca cel de supt și Moro, sunt deprimate (necesită gavaj). Aceste tulburări pot persista până la 2 săptămâni, după care se produce ameliorarea, dar la unii nou-născuți apar, din prima săptămână, semnele de EHI severă.

• **Severă – Gradul III.** Se caracterizează prin deprimarea stării de conștiență până la stupor sau comă. Convulsiile pot fi prelungite și deseori dificil de controlat, deși un copil în comă profundă s-ar putea să nu prezinte convulsii. Există o reducere marcată a tonusului muscular (flasc) și reflexele arhaice sunt absente. Uneori există hipertensiune intracraniană (fontanela anterioară bombează datorită edemului cerebral secundar necrozei neuronale), asociată invariabil cu EHI severă. Funcțiile trunchiului cerebral sunt afectate, apărând crize de apnee ce pot culmina cu stop respirator (dacă nou-născutul nu este deja ventilat artificial) și deviație conjugată a globilor oculari. Pupilele sunt miotice secundar disfuncției simpaticului, cu RFM lent. La copiii care supraviețuiesc, semnele variază ca durată, uneori persistând câteva săptămâni, și acești copii sunt deseori externați la domiciliu cu letargie persistentă, hipotonie (în timp spasticitate) și dificultăți de alimentație.

Semnele generale ale EHI – sunt nespecifice. Semnele de lezare hipoxic-ischemică a altor organe sunt frecvente în EHI severă.

- rinichiul este organul cel mai frecvent afectat – oligurie tranzitorie, de obicei însoțită de creșterea nivelului creatininei plasmatice;
- complicațiile cardiace includ disfuncții ale VS și VD, și ischemie miocardică;
- anomaliile pulmonare cele mai frecvente la nou-născutul la termen cu EHI sunt hipertensiunea pulmonară persistentă și sindromul de aspirație de meconiu (impregnarea meconială a unghiilor corespunde unei expuneri la meconiu, și deci suferință fetală, pe durata a minimum 3 – 6 ore);
- alte anomalii includ enterocolita necrozantă, CID și insuficiența hepatică.

Decesul la pacienții cu EHI severă se produce cel mai frecvent în primele 24 – 72 h, perioadă în care creșterea presiunii intracraniene este maximă și necroza cerebrală are întinderea cea mai mare.

Biologic

Modificările metabolice – hipoxemia și acidoza respiratorie apar rapid (pH poate scădea până la mai puțin de 7,0 în numai 10 minute!). Fracțiunea cerebrală a CPK este crescută în sânge și, mai ales, în LCR.

Modificările neuro-metabolice și biochimice în EHI. În condițiile producerii unor leziuni cerebrale hipoxic-ischemice apare o cascadă de modificări neuro-metabolice și biochimice. Interesul actual este centrat asupra ideii că, în evoluția naturală a EHI ar putea exista o perioadă în care s-ar putea înlătura modificările biochimice, înainte de apariția unor leziuni neuronale permanente.

S-au descris următoarele leziuni la nivelul neuronilor și la nivelul țesutului cerebral:

- scăderea rezervelor de energie de la nivelul creierului (ex. nivele scăzute de glucoză și ATP datorită glicolizei accelerate),
- acidoza intracelulară,
- stimularea glutamatului și a altor receptori de natură amino-acidă de la nivelul neuronilor,
- creșterea enolazei neuron specifice (are valoare prognostică),
- acumularea intracelulară de ioni de calciu,
- acumularea de radicali liberi la nivelul neuronilor și al capilarelor cerebrale.

Imagistica cerebrală. Cele mai folosite metode pentru investigarea EHI neonatale sunt ecografia și tomografia computerizată (CT).

Ecografia. În primele 24 – 48 h se constată o hiperechogenitate difuză care poate sugera existența necrozei cerebrale, dar nu permite diferențierea leziunilor de tip ischemic de cele hemoragice. În plus, aprecierea gradului de echogenitate este subiectivă. *După 1 – 3 săptămâni* în zonele

hiperechogene se observă numeroase formațiuni chistice care, ulterior, prin coalescență duc la dilatarea ventriculilor laterali, aspecte ce corespund leucomalaciei periventriculare. Această tehnică nu permite decât o vizualizare limitată a cortexului și fosei posterioare. Edemul cerebral nu poate fi diagnosticat corect echografic. Deși se pot decela leziunile hipoxic-ischemice asociate cu un prognostic rezervat, echografia nu este cea mai bună tehnică pentru localizarea acestora. Deseori, imaginea echografică este normală, chiar în EHI severă, și nu trebuie să li se exprime părinților un prognostic optimist pe baza unei echografii normale.

Tomografia computerizată (CT). Efectuată după 48 ore de viață, în general la 2 – 4 zile de la producerea agresiunii hipoxice (pentru a pune în evidență leziunile în momentul extinderii și intensității lor maxime), la nou-născutul cu EHI severă indică pierderea contrastului între substanța cenușie și cea albă. Aceasta se datorează hipodensității substanței cenușii, care poate fi difuză, reflectând existența edemului cerebral asociat cu necroze neuronale. Gradul de hipodensitate ("pierderea atenuării") se corelează cu prognosticul. Zone de necroză cerebrală ischemică focală pot fi observate câteva săptămâni mai târziu ca imagini hipodense localizate care corespund unei atrofii cerebrale focale, frecvent cu encefalomalacie multichistică asociată.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN). Permite decelarea precoce a unor leziuni de tip infarct sau tromboză venoasă care pot rămâne neobservate echografic, în special cele de la nivelul ganglionilor bazali, trunchiului cerebral și al structurilor din fosa posterioară. Nou-născuții la care, prin RMN, s-a pus în evidență existența unor infarcte la nivelul ganglionilor bazali și al talamusului au prognostic mai rezervat.

Efectuarea repetată a echografiei în perioada neonatală pare să fie mai utilă pentru identificarea precoce a nou-născuților cu prognostic bun sau rezervat. RMN poate decela cu precizie localizarea și întinderea leziunilor, punerea în evidență a mielinizării întârziate și a atrofiei cerebrale, facilitând urmărirea evoluției acestora. Aspectul RMN se corelează atât cu tabloul clinic, cât și cu prognosticul tardiv.

EEG. S-a sugerat folosirea înregistrării continue a EEG: decelarea anomaliilor electrice, în special în primele 6 ore de la naștere ar permite evaluarea prognosticului, cu identificarea nou-născuților cu risc crescut de apariție a leziunilor neurologice și care ar beneficia de instituirea unui tratament precoce. Pacienții la care se constată un traseu EEG discontinuu, cu hipovoltaj difuz și episoade de hipervoltaj și unde lente sau supresie au un prognostic rezervat.

Tratament – esențială este prevenirea EHI, inclusiv prin resuscitare adecvată la naștere. În prezent nu există un consens în ceea ce privește conduita terapeutică în EHI. Există totuși câteva principii generale:

A. Urmărirea atentă a fătului cu risc crescut de EHI, diagnosticul precoce al asfixiei intrauterine și luarea în considerație a posibilităților de grăbire a nașterii în condițiile unei detrese fetale persistente.

B. Supravegherea imediată și atentă a nou-născutului pentru a minimaliza leziunile ce pot apare postnatal:

- menținerea ventilației și evitarea hipoxemiei și hipercapniei – cu monitorizarea oxigenării tisulare (facilitată în prezent de existența pulsoximetrelor care măsoară transcutanat Sat O_2), mai dificilă la pacienții cu hipertensiune pulmonară persistentă .
- menținerea presiunii arteriale și a fluxului sanguin cerebral cât mai aproape de normal – cu volum expanderi și agenți inotrop pozitivi pentru hTA sau depletive pentru HTA.
- menținerea în limite normale a glicemiei – se administrează glucoză 5 sau 10% în PEV.
- controlul convulsiilor – cel mai utilizat agent terapeutic este fenobarbitalul – doză de atac 15 – 20 mg/kg/doză iv (în România nu există), apoi de întreținere 5 mg/kg/zi. Printre efectele sale utile în EHI se numără: scăderea secreției de catecolamine și a producerii de radicali liberi toxici, reducerea edemului cerebral și a activității metabolice în general. In cazurile în care convulsiile nu cedează după repetarea dozelor de atac (până la maximum 40 mg/kg), se asociază Fenitoina (atac: 20 mg/kg/doză, întreținere 7 mg/kg/zi). Alternativă: Lorazepam: 0,05 mg/kg/doză iv în 3 – 5 min; se pot repeta până la 3 doze.
- reducerea presiunii intracraniene (prin administrarea de corticoizi, manitol, furosemid) – este controversată: unii autori afirmă că edemul cerebral este consecința fenomenelor hipoxic-ischemice și că nu există dovezi că depletivele ar ameliora prognosticul pe termen lung;
- menținerea stării de nutriție și a echilibrului hidroelectrolitic. Este logic să se evite supraîncărcarea lichidiană prin restricția aportului de lichide: în EHI s-a observat și existența unei secreții inadecvate de ADH care poate determina hiponatremie și hipoosmolalitate, cu edem cerebral și convulsii). Totuși, lichidele nu trebuie să fie reduse prea mult deoarece aceasta determină hipovolemie care poate afecta perfuzia cerebrală.

Având în vedere modificările biochimice produse în EHI, în ultimii ani s-au facut investigații cu privire la eficacitatea utilizării antagoniștilor receptorilor glutamici (fenciclidina, dextrometorfanul, ketamina) care par să reducă leziunile neuronale, blocanților canalelor de calciu (flunarizina, nimodipina) care pot preveni acumularea intracelulară de calciu, dezintegrarea membranelor celulare și distrucția neuronală) și antagoniștilor radicalilor liberi. Mai multe studii sunt încă în curs și nu se poate

afirma care dintre aceste variante aduce maximum de beneficiu terapeutic.

Prognostic. Suferința fetală, scorul Apgar scăzut și pH-ul scăzut al sângelui din cordonul ombilical nu constituie elemente adecvate pentru formularea prognosticului. Severitatea asfixiei și a EHI și precocitatea apariției convulsiilor sunt însă un bun element predictiv pentru mortalitatea neonatală și a paraliziei cerebrale la supraviețuitori. Nou-născuții care aveau numai EHI ușoară/moderată cu durată sub <5 zile se dezvoltă normal și au probabilitate mică de deces sau de tulburări semnificative în dezvoltarea neurologică. 20 – 40% dintre cei cu EHI moderată și 90 – 100% dintre cei cu EHI severă rămân cu sechele neurologice majore *(convulsii și retard motor și cognitiv);* aceștia au și riscul cel mai mare de deces.

Există și o oarecare specificitate în funcție de tipul leziunilor: pacienții care au în perioada neonatală necroză neuronală selectivă prezintă, ulterior *tetraplegie spastică* de grade variate, *microcefalie, retard mental și convulsii*; leziunea cerebrală sagitală se soldează, în timp, cu *hipotonie și pareze*, cu afectare mai marcată a segmentelor proximale ale membrelor superioare, membrele inferioare fiind mai puțin afectate; status marmoratus determină ulterior *paralizie cerebrală de tip coreoatetozic*. Cei care au avut necroză cerebrală focală prezintă mai târziu *paralizie cerebrală (hemipareză), convulsii* și retard mental.

Singurul efect cunoscut a avea asociere cauzală cu asfixia intrapartum este paralizia cerebrală, care afectează de obicei toate membrele. Totuși, numai 10% dintre cazurile de paralizie cerebrală sunt cauzate de asfixie. În multe cazuri, chiar dacă a existat suferință fetală sau la naștere, aceasta nu înseamnă neapărat că paralizia cerebrală ulterioară a fost determinată de asfixie.

Dificultățile de învățare (*retardul mental*) și *epilepsia* însoțesc deseori paralizia cerebrală, ceea ce nu presupune însă că prezența dificultăților de învățare și a epilepsiei la un copil fără paralizie cerebrală este probabil determinată de asfixie.

Aspectul normal al examenului RMN în primele 24 – 72 h se corelează cu un prognostic bun, chiar și atunci când asfixia a fost severă. Decelarea existenței unui edem cerebral întins sau a unor leziuni talamice sau la nivelul ganglionilor bazali se corelează cu un prognostic rezervat.

Durata și severitatea EHI clinice, modificările observate pe tomografiile computerizate efectuate la 2 – 5 zile de la începutul agresiunii hipoxice, cu ocazia studiilor electrofiziologice (EEG, răspunsuri evocate etc) și markerii biochimici (valoarea crescută a enolazei neuron specifice – cu cât valorile sunt mai mari, cu atât prognosticul este mai rezervat; cele mai mari valori au fost observate la nou-născuții care au decedat) constituie combinația de factori cea mai utilă pentru aprecierea prognosticului pe termen lung al EHI.

Bibliografie selectivă

1. SHAYWITZ BA – *Perinatal asphyxia*. În: Oski's Pediatrics – Principles and Practice ed III, editat de McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD și Warshaw JB, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, p 235-37.
4. VANUCCI RC, PERLMAN C – *Hypoxic-ischemic encephalopathy: pathogenesis and neuropathology*. În: Neonatal-perinatal medicine, editat de Fanaroff AA, Martin RJ, Philadelphia: Mosby-Year Book, 1997 p 856-9.
5. HILL A, VOLPE JJ – *Neurologic disorders*. În: Neonatology – Pathophysiology and management of the newborn, editat de Avery GB, Fletcher MA și MacDonald MG, JB Lippincott Company, 1994, p: 1121-7.
6. VOLPE JJ – *Neurology of the newborn*, ed III, Philadelphia-Saunders, 1995.
7. POINTER MJ – *Neurology of the newborn*. În: Principles of child neurology, editat de Berg BO, McGraw-Hill Companies, 1996, p: 1437-42.
8. FERRIERO DM – *Neonatal Brain Injury*. N Engl J Med 2004;351:1985-95.
9. SHAH S, TRACY M, SMYTH J – *Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia*. J Perinatol. 2004;24(1):16-20.

5.9. ENTEROCOLITA ULCERONECROTICĂ

(A. Georgescu, T. Ciomârtan, I. Ardeleanu)

Definiție. Enterocolita ulceronecrotică (EUN) se caracterizează prin necroza mucoasei ileonului terminal (mai rar a cecului sau colonului ascendent), necroză care poate interesa și submucoasa și musculara. În cazurile fatale gangrena se poate extinde de la stomac până la rect.

Etiopatogenie. Neelucidată, apare a fi multifactorială, factorii de risc fiind:

- prematuritatea și greutatea foarte mică la naștere (sub 1500 g) sunt cei mai importanți, riscul de EUN la aceşti copii fiind de peste 50% (se incriminează insuficienta maturare a intestinului și a sistemului imunitar);
- ischemia intestinală, prin vasospasm al arterelor mezenterice, generat de acidoză (prin asfixie perinatală, detresă respiratorie, septicemie, hipotermie sau cardiopatii congenitale cianogene);
- infecția bacteriană (sugerată de epidemiile apărute în unele secții de terapie intensivă neonatală) cu *Klebsiella*, *Escherichia coli*,

stafilococ coagulazo-negativ, *Clostridium perfringens* (s-au notat şi cazuri cu rotavirus), dar adesea nu se izolează nici un agent patogen;
- alimentaţia enterală precoce, cu cantităţi mari şi mai ales cu formule hiperosmolare (boala apare rareori înaintea începerii alimentaţiei enterale şi e mult mai rar întâlnită la copiii alimentaţi la sân).

Se presupune că ischemia generează tulburări în sinteza mucusului, lăsând astfel intestinul susceptibil la invazia bacteriană. Începerea alimentaţiei asigură substratul necesar proliferării intraluminale a bacteriilor, care pot penetra peretele intestinal. Metabolizarea lactozei de către bacteriile intestinale duce la formarea unor bule de gaz (hidrogen) care pot penetra peretele intestinal, acumulându-se în submucoasă (pneumatoza intestinală – imaginea radiologică caracteristică a EUN), cu potenţială evoluţie a necrozei către perforaţie, sepsis şi moarte.

EUN rezultă probabil din interacţiunea dintre leziunile mucoasei, provocate de diverşi factori (ischemie, inflamaţie, infecţie) şi răspunsul gazdei la aceste injurii (circulator, imunologic, inflamator).

Tablou clinic. Boala apare în perioada neonatală precoce, debutul (de la insidios până la fulminant) evocând sepsisul neonatal (diagnostic diferenţial dificil).

Manifestările sistemice sunt reprezentate de:
- stare generală alterată, până la letargie,
- instabilitate termică,
- detresă respiratorie (crize de apnee),
- bradicardie şi hipotensiune (până la şoc),
- oligurie,
- acidoză (metabolică şi/sau respiratorie),
- coagulare diseminată intravasculară,
- instabilitate a glicemiei,
- hemoculturi pozitive.

Manifestările gastrointestinale includ:
- distensie abdominală (ileus paralitic cu dispariţia zgomotelor intestinale), abdomen sensibil la palpare, uneori formaţiuni tumorale palpabile;
- vărsături bilioase, intoleranţă la alimente;
- sânge în scaun (macro- sau microscopic) la circa 25% din cazuri;
- golire gastrică întârziată (reziduu gastric excesiv între mese);
- diaree;
- eritem şi edem al peretelui abdominal (semn de peritonită)

Tabloul clinic al EUN variază de la forme uşoare (evidenţierea în scaun a sângerărilor oculte), până la forme severe, cu perforaţii intestinale,

peritonită, răspuns inflamator sistemic, şoc şi moarte. Evoluţia poate fi foarte rapidă, dar – de regulă – după primele 72 de ore – rareori se mai întâlneşte progresiunea formelor uşoare către cele severe de EUN (1).

Tablou paraclinic. La prematurul alimentat enteral, examenul fecalelor pentru hemoragii oculte sau pentru substanţe reducătoare poate contribui la un diagnostic precoce.

Examenul radiologic poate confirma diagnosticul prin evidenţierea (în stadiile iniţiale) a unei anse intestinale dilatate, „fixe", care-şi menţine acest aspect la examene repetate.

– Semnul caracteristic (aproape patognomonic) al EUN este pneumatoza intestinală şi – uneori – pneumatoza portală (prezenţa unor bule de gaz în vena portă, semn de gravitate). Aceasta poate fi evidenţiată prin ecografie hepatică, chiar la copiii la care radiografiile abdominale aveau aspect normal.

Prezenţa pneumoperitoneului indică perforaţia intestinală şi este o urgenţă chirurgicală.

Alte investigaţii sunt cele care depistează manifestările clinice sistemice descrise (acidoză, hiponatriemie, hiperkaliemie, hipoglicemie, CDI, ş.a.). Se indică totdeauna culturi din sucul gastric şi materii fecale. Se notează valori crescute ale ?–1–antitripsinei.

Diagnosticul pozitiv impune să se aibă în vedere această boală la copiii cu risc în acest sens. Radiografia abdominală „pe gol" evidenţiază pneumatoza intestinală la aproape 3/4 dintre copii. În prezent se evaluează posibilul rol al rezonanţei magnetice în diagnosticarea necrozei intestinale.

Diagnosticul diferenţial va avea în vedere: infecţii specifice sistemice sau intestinale, obstrucţia şi volvulusul. Uneori diagnosticul diferenţial va viza perforaţii intestinale izolate (pot apărea în cazul folosirii la nou-născut a steroizilor sau a indometacinei), în care se depistează eventual pneumoperitoneul (starea acestor copii este însă mult mai puţin gravă decât a celor cu EUN).

Tratament. Terapia intensivă se indică nu numai copiilor diagnosticaţi cert, ci şi celor cu suspiciune de EUN.
- Întreruperea imediată a alimentaţiei orale, aspiraţie pe sonda nazo-gastrică (pentru decompresie) şi nutriţie parenterală totală până la vindecare (14 – 21 zile).
- Asigurarea unei linii venoase continue şi perfuzarea de soluţii coloidale (albumină, plasmă proaspătă congelată, sânge) sau cristaloide (ser fiziologic, Ringer lactat) pentru asigurarea volemiei, corecţia stării de şoc şi a dezechilibrelor hidro-electrolitice. Inflamaţia intestinală extensivă şi peritonita pot genera mari pierderi lichidiene, cu risc de hTA şi colaps (poate fi necesară dopamina).

În orice suspiciune de EUN se contraindică utilizarea cateterelor venoase ombilicale.

- Acidoza se va combate cu soluții de bicarbonat;
- Antibioterapia sistemică se va iniția cât mai precoce (imediat după recoltarea hemoculturilor), cu antibiotice cu spectru larg (ampicilină + gentamicină, cefalosporine de generația III, etc.), eventual asociind unele active pe anaerobi (metronidazol). Durata tratamentului va fi de circa 2 săptămâni.
- Ventilația asistată se impune dacă distensia abdominală excesivă accentuează hipoxia şi hipercapnia;
- Imunoglobuline i.v.(ca şi în sepsisul neonatal);
- În prezența hemoragiilor digestive se va administra vitamina K i.v. şi neomicină p.o.;

Evoluția EUN trebuie monitorizată atent, ceea ce impune radiografii abdominale repetate (pentru depistarea perforației) şi frecvente determinări ale hematocritului, trombocitelor, electroliților şi EAB.

- Consultul chirurgical este necesar de la începutul tratamentului. Laparotomia exploratoare (cu rezecția intestinului necrozat) este indicată în:
  - perforație intestinală dovedită (radiologic, paracenteză pozitivă, cu lichid maroniu în care se dezvoltă germeni),
  - lipsa de răspuns la terapia medicală,
  - evidențierea unei anse intestinale „fixate",
  - eritem şi/sau edem al peretelui abdominal,
  - masă abdominală palpabilă,
  - trombocitopenie persistentă şi refractară la tratament.
- Ideal, intervenția chirurgicală ar trebui efectuată după apariția necrozei, dar înainte de perforație şi peritonită.

Intervenția îndepărtează segmentul necrozat, cu ileostomie, continuitatea intestinului restabilindu-se după rezolvarea peritonitei şi a sepsisului, într-un al doilea timp, după dispariția semnelor de ischemie.

- Drenajul peritoneal poate fi benefic:
  - la copiii cu peritonită, a căror stare gravă nu permite operația şi
  - la copiii cu perforații intestinale izolate (în afara EUN), aceştia având de regulă o GN mai mică, adesea neprimind alimentație perorală şi având debutul la vârste mai mici decât în EUN. În aceste cazuri adeseori nu au mai fost necesare alte intervenții(în afara drenajului), rareori fiind nevoie de corectări ulterioare ale unor fistule sau stricturi intestinale.
- Realimentarea orală se va începe progresiv, după circa 14 zile, ideal cu lapte matern sau cu formule delactozate.

Prognostic. Mortalitate în EUN se cifrează la 10 – 15% (boala este cea mai frecventă urgență gastrointestinală amenințătoare de viață la vârsta de nou-născut, estimându-se o incidență a ei de până la 5% dintre sugarii tratați în serviciile de TI neonatală).

Incidența EUN şi rata mortalității cresc invers proporțional cu greutatea la naştere şi vârsta de gestație (foarte rară la nou-născutul la termen).

Se estimează (1) că tratamentul medical al cazurilor cu pneumatoză intestinală eşuează la circa 20% dintre copii, la 9 – 25% dintre aceste eşecuri survenind moartea.

Complicațiile postoperatorii sunt

- *precoce:*
  - infectarea plăgii operatorii;
  - dehiscența, prolapsul sau necroza stomei şi
- *tardive:*
  - stricturi intestinale la locul leziunilor necrotizante (acestea se notează la circa 10% dintre copii, indiferent dacă au primit tratament medical sau chirurgical, rezecția stricturii obstruante fiind – în aceste cazuri – rezolvarea;
  - rezecțiile intestinale extensive implică riscul „sindromului de intestin scurt", cu sindrom de malabsorbție, malnutriție, diaree cronică, perturbarea creşterii şi dezvoltării.

Alimentația parenterală totală poate duce şi la complicații: metabolice (icter colestatic, steatoză hepatică) sau legate de cateterul venos central (septicemie, tromboză, ş.a.).

Profilaxie. Nici o metodă nu şi-a demonstrat eficiența. S-a observat faptul că riscul de EUN la prematuri este semnificativ mai mic dacă aceştia sunt alimentați exclusiv cu lapte matern. S-a notat de asemenea că o alimentație enterală minimă (stimularea tractului digestiv) premergătoare alimentației „în bolus" poate reduce incidența bolii (instituirea precoce a unei alimentații agresive poate creşte incidența EUN la copiii cu GN foarte mică (1)). La aceşti copii incidența bolii poate fi scăzută şi prin administrarea de corticosteroizi (prenatal la mamă sau noului-născut în prima săptămână), aceştia favorizând maturația tractului gastrointestinal. Un alt aspect profilactic este reprezentat de faptul că aceşti copii bolnavi sau suspecți de EUN trebuie izolați, iar măsurile igienice se impun a fi riguroase (halate, mănuşi etc.).

Bibliografie selectivă

1. STOLL, B.; KLIEGMAN, R.M. – *Neonatal necrotizing enterocolitis*, in „Nelson – Textbook of Pediatrics" 17th Ed., Behrman, R.E.; Kliegman, R.M.; Jenson H.B. (Edts.) W.B. Saunders Co., 2004, p.590 – 592.
2. CIOFU, C. – EUN în Pediatria – Tratat (sub red Ciofu E.P.; Ciofu C), Ed. I, Ed. Medicală, 2001, p. 178 – 181.

3. ANCA I. (sub red.) – *Urgențe în pediatrie*, Ed. Medicală, 1991, p.34 – 35.
4. *** *Necrotizing enterocolitis* în The Merck Manual of diagnosis and therapy, 17thEd., Beers M.H.; Berkow R.(Edts.), 1999, p.2195.
5. THILO, E.H.; ROSENBERG, A.D. – *Necrotizing Enterocolitis.* In „Current Pediatric Diagnosis and Treatment" 14th Ed., Hay, W.N.; Levin, M.J.; Sondheimer, J.M. (Edts.) Lange Medical Books / Mc Graw – Hill, 1999.
6. PATOLE, S.K.; de KLARK, N. – *Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies.* Arch. Dis. Child. Fetal Neonatol. 2005; 90: F147 – 151.
7. COBB, B.A. et al.– *Gastric residuals and their relationship to necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants*; Pediatrics 2004; 113: 50 – 53.

6. APARATUL RESPIRATOR

6.1. ANGINELE (M. Craiu)

Definiție

Anginele sunt afecțiuni acute ale tractului respirator superior, localizate în special la nivelul structurilor limfatice faringiene.

Manifestări clinice

Copilul poate să acuze: odinofagie (bine definită la copilul mai mare, ce poate cauza în mod specific durerile „în gât"; la copilul mic se exprimă ca refuz al alimentației sau înghițire dificilă), cefalee, stare de rău general (malaise, copilul „zace"), de obicei în context febril. În cazurile în care se observă în același timp coriză, tuse productivă și disfonie, trebuie luată în considerare etiologia virală.

La examenul clinic sunt consemnate: hiperemia faringelui, a pilierilor amigdalieni și amigdalelor, a conjunctivei, a timpanului, adenopatie laterocervicală, tumefacție amigdaliană asociată cu (sau fără) exsudat.

Manifestări clinice specifice

În infecția cu *Streptococ beta-hemolitic*:
- exsudat alb-cremos la nivelul foliculilor sau criptelor amigdaliene;
- tumefacție intens hiperemică a zonei orofaringiene (amigdale cu volum crescut, pilieri tumefiați, faringe „granulos");
- limbă cu depozit sabural + halenă;
- adenopatie latero-cervicală, cu ganglioni dureroși la palpare, de consistență crescută;
- cefalee intensă, asociată sau nu cu meningism;
- semne de scarlatină: paloare circumorală cu obrajii congestionați, eritem maculos difuz, limbă cu depozit sabural, apoi „zmeurie".

În *mononucleoza infecțioasă*:
- febră prelungită 10-14 zile;
- adenomegalie laterocervicală (gât „proconsular") și splenomegalie (uneori și hepatomegalie, cu semne tipice de hepatită);
- peteșii pe palat și limbă curată;
- tumefacție amigdaliană (uneori amigdalele se întâlnesc pe linia mediană) cu depozite alb-gălbui (acestea au aspectul unor false membrane.
- erupție maculopapulară discretă (poate fi indusă sau accentuată de ampicilină, amoxicilină).

În *difterie*:
- membrane pe amigdale, albicioase, aderente, ce se extind progresiv către cavitatea bucală sau către orofaringe;

- adenopatie laterocervicală importantă cu edem de vecinătate;
- miocardită toxică (tahicardie „cățărătoare", în discordanță cu temperatura corporală, tulburări de ritm sau conducere, cardiomegalie).

În infecțiile cu *virusuri Cocsackie A* (sindromul „mână-picior-gură"):

- leziuni de tip aftoid la nivelul cavității bucale (5-10, mici, diseminate în toată cavitatea bucală);
- câteva leziuni veziculare de consistență fermă pe picioare și pe palme sau în părțile laterale ale degetelor;
- leziuni papuloase la nivelul membrelor inferioare (mai numeroase distal, urcând rareori până a fese).

Etiologie

Angina cu aspecte clinice nespecifice (pacientul nu poate fi încadrat într-unul din tablourile de mai sus) poate fi produsă de: adenovirusuri, enterovirusuri, virusuri gripale sau paragripale, coronavirusuri, virus Epstein-Barr, streptococ beta hemolitic grup A, C, G, *Mycoplasma pneumoniae, Corynebacterium diphteriae, Neisseria gonorrhoeae* [1,4]. La copilul sub 3 ani, etiologia dominantă este cea virală, anginele streptococice fiind extrem de rare; la școlar, streptococul beta hemolitic grup A reprezintă cauza a peste 75% din cazurile de anginā.

Angina cu tablou clinic specific:

- *Streptococcus piogenes* – produce scarlatina și amigdalita eritematopultacee.
- Virusul Ebstein-Barr – produce mononucleoza infecțioasă.
- Bacilul difteric – produce difteria.
- Virusurile Cocsakie – produc sindromul „mână-picior-gură" și herpangină.
- Asocierea de fuzospirili gram pozitivi cu bacili gram negativi – produce angina ulceronecrotică Plaut-Vincent.

DE REȚINUT:

Faringitele sunt cele mai frecvente boli acute respiratorii la copil și, cel mai adesea, au o etiologie virală.

La următoarele categorii de pacienți trebuie recoltat exsudatul faringian pentru depistarea streptococului β-hemolitic grup A Lancefield:

- cei cu febră înaltă, adenopatie cervicală anterioară de consistență crescută și cu peteșii pe palat;
- cei cu IACRS care au venit în contact cu un caz de angină streptococică sau dacă există istoric familial de reumatism articular acut;
- cei cu erupție scarlatiniformă;
- cei cu debut brusc de hematurie nontraumatică.

Tabelul 1. Criterii de diferențiere între anginele virale și cele streptococice, pe grupe de vârstă [5]

	Angina streptococică		Angina virală
	< 2 ani	> 2 ani	orice vârstă
Debut	progresiv sau brusc	brusc	orice vârstă progresiv
Semne la debut	rinofaringită	durere abdominală, uneori vărsături, cefalee	odinofagie, deseori precedată de o stare de rău, anorexie
Febră	moderată	de obicei înaltă	moderată
Afectare amigdaliană	minimă sau absentă	exsudate foliculare, eritem, peteșii pe palatul moale	eritem mai redus, rar peteșii pe palatul moale
Clinic	anorexie, coriză, agitație, vărsături	odinofagie intensă	odinofagie, disfonie, tuse, coriză, afectare conjunctivală
Laborator	leucocitoză	leucocitoză	leucocitoză sau normal

Tabelul 2. Scor clinic de suspiciune a etiologiei streptococice la un bolnav cu angină [5]

Risc înalt	Risc mediu	Risc redus
simptome și elemente de istoric		
expunere la un caz de angină streptococică	febră	febră minimă
febră înaltă	odinofagie moderată	odinofagie discretă sau senzație de „zgârietură" în gât
odinofagie severă	dureri abdominale	
semne clinice		
erupție de tip scarlatiniform	adenopatie satelită cu dimensiuni medii și de consistență discret crescută	conjunctivită
adenopatie satelită de mari dimensiuni și de consistență crescută	hiperemie moderată a faringelui	faringe discret hiperemic
hiperemie foarte intensă a faringelui	exsudate în cantitate medie	exsudat minim, foarte subțire, doar în cripte, difonie, tuse frecventă
prezența de exsudat abundent		
peteșii pe palatul moale sau pe luetă		

Epidemiologie

Acest grup de afecțiuni, denumite generic „IACRS", reprezintă cea mai frecventă afecțiune la copil. Dintre agenții patogeni, de departe cei mai frecvent incriminate sunt virusurile. La nivelul căilor respiratorii superioare infecția cu adenovirusuri este cea mai frecventă (este favorizată de supraaglomerare). Enterovirusurile produc angine în lunile de sfârșit ale verii și început ale toamnei. Gripa poate lua aspecte epidemice în lunile de iarnă. Virusul Ebstein-Barr este mai des responsabil de infecții respiratorii la adolescent și adultul tânăr.

Anginele streptococice sunt mai des întâlnite la sfârșitul iernii și începutul primăverii, mai ales la școlari. Difteria în țările în care este bine aplicată vaccinarea DTP este rarisimă (orice suspiciune de diagnostic trebuie confirmată la spitale de boli contagioase).

Investigații

Acestea sunt necesare doar în situații deosebite, în care ar putea exista riscul unei complicații poststreptococice, sau la imunodeprimați, care ar putea să evolueze rapid către infecții grave ale căilor respiratorii inferioare.

- Exsudatul faringian – pentru cazurile cu suspiciune de difterie sau infecție cu streptococ beta-hemolitic (angine eritematopultacee sau cele cu depozite sub formă de membrane).
- Hemograma cu formulă leucocitară – leucocitoza cu neutrofilie evocă infecția bacteriană, posibil streptococică, leucocitoza cu limfomonocite = mononucleoză, leucopenie sau leucocitoză cu limfocitoză = afecțiune virală.
- Imunologie – reacția Paul-Bunell-Hăngănuțiu pentru mononucleoză, titru ASLO pentru infecție cu streptococ beta-hemolitic etc.

Complicații

Complicațiile anginelor apar concomitent cu boala sau pot fi tardive. Dintre cele imediate se citează complicații supurative și complicații obstructive (prin tumefacția structurilor limfatice regionale).

Otita medie supurată este cea mai frecventă complicație a infecțiilor de tract respirator superior, luate în ansamblu. Alte complicații supurative: flegmonul periamigdalian, cel retrofaringian, cel laterofaringian și adenoflegmonul laterocervical.

Complicațiile poststreptococice apar tardiv la 1-4 săptămâni (până la câțiva ani pentru coree) după angină: glomerulonefrita acută, reumatism articular acut, coree Sydenham, purpură Henoch-Schönlein.

Complicații particulare pot să apară în cazul anumitor etiologii: hepatită, ruptură splenică, obstrucție a căilor respiratorii superioare prin hipertrofie

amigdaliană (în mononucleoză), miocardită, paralizii (în difterie), eritem multiform (în infecția cu *Mycoplasma pneumoniae*).

Tratament

Obiectivele tratamentului sunt:

- ameliorarea simptomatică (febră, tuse, cefalee, vărsături etc.);
- reducerea diseminării germenului implicat;
- profilaxia complicațiilor poststreptococice;
- neutralizarea toxinelor circulante în cazurile de difterie.

Tratament etiologic există doar pentru difterie și pentru anginele streptococice **[2]**:

Prima opțiune terapeutică este penicilina (Fenoximetilpenicilină p.o. 25-50 mg/kg corp/zi în 4 prize, 10 zile (tablete de 1 milion UI = 0,6 g); benzatin-penicilină sodică sau potasică 50 000-100 000 UI/kg corp/zi inj. i.m. sau i.v. 7 zile).

Alternative ar fi: ceftibuten 9 mg/kg corp p.o., priză unică, cefaclor 20-40 mg/kg corp/zi p.o., în 3 prize, cefalexin 50-100 mg/kg corp/zi p.o., în 3-4 prize, **toate 10 zile**

La alergici la penicilină se poate da eritromicină 40-50 mg/kgc/zi p.o., 10 zile.

Anatoxina diferică 20 000-100 000 UI i.m, i.v., în funcție de severitatea bolii.

Prognostic

De regulă are loc o vindecare completă, fără sechele sau complicații. Rareori apar complicații severe (bronhopneumonie, pneumonie) după infecții anergizante (gripă) sau în cazul atrepsicilor, celor cu imunodepresie (HIV, leucoze, corticoterapie).

Se descrie sindrom de astenie cronică postvirală, mai ales după infecții cu virus Ebstein-Barr, virusuri gripale, enterovirusuri.

Dispensarizare

Cei cu difterie vor fi urmăriți 2-6 săptămâni pentru miocardită sau pentru paralizii tardive. După angină streptococică vor fi monitorizate, pentru 2-4 săptămâni, posibilele complicații poststreptococice precoce [se face examen clinic și se repetă exsudatul faringian, sumarul de urină (pentru hematurie), VSH, ASLO; EKG].

Se recomandă amigdalectomia la școlarul mare, care face peste 5 episoade pe an și are hipertrofie amigdaliană importantă [3].

Bibliografie selectivă

1. ALTSCHULER S. M., LUDWIG S. (editori) – *Sore throat*, pag. 280-1 in „Pediatrics at a glance", Ed. Appleton & Lange, 1998.
2. KLINE J. A., RUNGE J. W. – *Streptococcal pharyngitis: a review of pathophysiology, diagnosis and management.* J Emerg Med. 12: 665-80, 1994.
3. DENNY F. W. – *Tonsillopharyngitis*. Pediatr. Rev., 15: 185-91, 1994.
4. POPESCU VALERIU – *Anginele* în „Patologia Aparatului Respirator la Copil", sub redacția Popescu Valeriu, Ed. Teora, p. 139-42, 1999.
5. MCMILLAN J. A., OSKI F. A., NIEBURG P. I. – *Pharingotonsillitis* în The Whole Pediatricians catalog, Ed. WB Saunders, p. 170-1, 1977.

6.2. LARINGITELE ACUTE (M. Craiu)

Definiție

Laringitele acute reprezintă afecțiuni infecțioase, de natură virală sau bacteriană, ce produc edem și inflamație la nivelul structurilor laringiene. La copil, acestea reprezintă cea mai frecventă cauză infecțioasă de obstrucție a căilor aeriene superioare.

Simptome

- disfonie (răguşeală) sau voce „stinsă";
- barbotarea secrețiilor la nivelul gurii;
- iritabilitate şi/sau anxietate;
- febră.

Semne clinice

- dispnee inspiratorie;
- stridor – chiar şi în repaus;
- tahipnee; aceasta tinde să diminueze progresiv, pe măsură ce copilul se „epuizează" respirator;
- tiraj (predominant în jumătatea superioară a toracelui);
- puls paradoxal.

Epidemiologie

Vârsta de maximă frecvență este între 6 luni şi 3 ani. 80% din cazuri par sub 5 ani. Cazurile apar mai frecvent în anotimpul rece.

Etiologie

- infecții virale: virusuri paragripale, virus sincițial respirator, virusuri gripale, adenovirusuri;
- infecții bacteriene (rareori): *Mycoplasma pneumoniae, Haemophillus influenzae*, corinebacterii (bacil difteric) – foarte rar.

Diagnostic diferențial

- cu alte infecții: abces retrofaringian, flegmon retroamigdalian, laringotraheită bacteriană, papilomatoză laringiană recurentă (infecție cu papilomavirus uman tip 6 şi 11);
- cauze imunologice: angioedem;

Tabelul 1. Elemente de diagnostic diferențial la copiii cu sindrom laringian [3]

	Epiglotită	LTB	Laringită spasmodică
vârstă	3-8 ani	sub 3 ani	1-3 ani
etiologie	Haemophillus influenzae tip b, rar pneumococ	virală, uneori cu suprainfecție bacteriană	necunoscută, virală?
debut	rapid	progresiv	brusc, noaptea
durata medie de evoluție anterior internării	8,6 ore	1,9 zile	–
acuze	febră înaltă, disfonie, detresă respiratorie	tuse, febră, stridor, disfonie	fără febră
temperatură medie	39°	38°	normală
clinic	scădere a murmurului vezicular, paloare, tuse dureroasă cu voce „stinsă", ronchusuri	scădere a murmurului vezicular, raluri bronşice	scădere a murmurului vezicular, dispnee inspiratorie şi expiratorie
examen laringian [ORL]	inflamație de structuri periglotice în special epiglota	edem subglotic şi al corzilor vocale	spasm laringian
leucocite – nr. mediu	24.300/mm^3	13.200/mm^3	–
PMN	85%	63%	–
evoluție	este o urgență, rapid progresivă, cu risc de obstrucție completă	auto-limitată, sub 1 săptămână	auto-limitată, posibil
complicații bacteriene	pot fi diseminări bacteriene la distanță	rareori	recurentă nu
tratament	antibiotice şi ABC*, *spitalizarea este obligatorie!*	umidifcarea aerului şi suport ABC*	umidificare, combatere laringospasm, liniştire

* ABC = *Airway* (cale aeriană), *Breathing* (ventilație), *Circulation* (circulația sanguină) – acestea sunt prioritățile manevrelor de resuscitare, în această ordine.

- cauze traumatice: corp străin laringian, fractură laringiană, leziune termică (arsură) la nivelul căilor respiratorii superioare, granulom laringian postintubație;
- cauze metabolice: hipocalcemie;
- procese tumorale: limfom, hemangiom subglotic, tumori de corzi vocale, tiroidă ectopică, chist de canal tireoglos, chist branhial;
- cauze congenitale: inel vascular, hemangioame, paralizie de corzi vocale, coaste cervicale, laringo-traheomalacie, fistulă esotraheală.

În practica medicală curentă se pune problema diagnosticului diferențial între 3 entități:

- epiglotită;
- laringotraheobronșită acută (LTB);
- laringită spasmodică.

De reținut: abcesul retrofaringian și corpii străini pot da o simptomatologie similară!!

Investigații

De cele mai multe ori, investigațiile nu sunt necesare, putând fi periculoase la acei pacienți aflați în iminență de obstrucție laringiană. Manipulările inutile și manevrele dureroase ar trebui evitate. Se vor face investigații doar la acei pacienți la care diagnosticul este incert.

Radiografia cervicală de profil este utilă, dar nu este foarte fidelă (doar 50% din pacienții confirmați endoscopic ca având epiglotită au și modificări radiologice [1].

Determinarea gazelor sanguine va fi făcută prin mijloace neinvazive (pulsometrie), pentru a evita agitarea bolnavului. Consultul ORL și laringoscopia indirectă vor fi făcute doar în cazul în care există dubii de diagnostic, de către un specialist experimentat, care are la îndemână mijloacele necesare pentru intubare sau traheostomie de urgență.

Complicații

- insuficiență respiratorie;
- apnee obstructivă prin compromiterea totală a permeabilității căii aeriene;
- deshidratare.

Tratament

Măsuri generale

- măsurile de confort reprezintă cea mai importantă componentă a tratamentului inițial – pe cât posibil va fi evitată agitarea bolnavului deoarece există un important risc de laringospasm. Poziția de confort este în brațele mamei;
- umidificare – se poate folosi abur plasat în ambianță rece (de exemplu se dă drumul la apă fierbinte în cadă și se deschide fereastra la baie);
- hidratare – dacă este necesară.

Tratament farmacologic

- adrenalina (epinefrina) racemică se administrează 0,05 mg/kg/doză (nebulizare în 3 ml de ser fiziologic); doza maximă = 0,5 mg. Adrenalina poate fi administrată în ritm de 1 nebulizare/oră;
- poate fi utilizată și levo-adrenalina în aceleași doze;
- dexametazona – 0,6 mg/kg intramuscular, în priză unică.

Intubarea este necesară la mai puțin de 1% din pacienții internați în spital [2], deci măsurile agresive și pripite trebuie, pe cât posibil, evitate.

Prognostic

Ameliorarea apare, în general, după 2-3 zile. Vindecarea, fără sechele, apare de regulă la cei neintubați prelungit și la cei fără traheostomie.

Pacienții cu stridor recurent au, în general, o cauză anatomică și necesită control ORL.

Unii copii cu stridor recurent au hiperreactivitate bronșică asociată [2].

Bibliografie selectivă

1. CUNNINGHAM M. J. – *Acute laryngotracheal infections,* in *GELLIS & KAGAN's Current padiatric Therapy*, sub redacția Burg FD, Polin RA, Wald RE, Ingelfinger JR, ediția 15, pag. 134-136, 1996.
2. PAWLOWSKI N. A. – *Croup*, in *Pediatrics at a galance*, sub redacția Altschuler SM, Ludwig S, pag. 76-77, 1998.
3. McMILLAN J. A., NIEBURG P. I., OSKI F. A. – *Croup syndromes* in *The Whole Pediatricians Catalog*, pag. 169-170, 1077.

6.3. CORPII STRĂINI ÎN CĂILE RESPIRATORII

(A. Georgescu)

Suspiciunea aspirării unui corp străin (C.S.) se va ridica în cazul apariției: „din senin" (în plină zi, la un copil cu o deplină stare de sănătate aparentă), a „sindromului de penetrație" caracterizat prin:

- accese bruște de sufocare,
- însoțite de chinte de tuse sufocantă și
- cianoză.

Simptomatologia (și complicațiile) depind de natura C. S. (cei vegetali implică o gravitate suplimentară), de localizarea acestuia și de gradul de obstrucție (C.S. pot fi adesea o amenințare imediată pentru viață).

Nu rareori simptomatologia inițială poate trece neobservată, fiind urmată de un interval asimptomatic ce poate dura de la ore până la mai multe săptămâni. Ocazional, un C.S. poate scăpa diagnosticului, fiind evidențiat de examenul anatomopatologic al unui lob pulmonar extirpat datorită unei bronșiectazii cronice.

Tablou clinic poate sugera sediul anatomic al fixării C.S. (obstrucția este provocată de C.S. și/sau de reacția inflamatorie declanșată de acesta).

- *în laringe*: dispnee inspiratorie (de tip laringian), tuse continuă care devine rapid crupoasă şi răguşită, disfonie importantă (până la afonie). Mai pot fi notate: hemoptizii, wheezing şi cianoză. În absenţa unui tratament prompt instalat, C.S. laringieni pot evolua către exitus;
- *în trahee*: – dispnee intermitentă, declanşată de schimbarea poziţiei C.S., variabilă de la un acces la altul: când inspiratorie, când expiratorie, uneori cu wheezing în ambii timpi ai respiraţiei
  - răguşeală, tuse, cianoză;
  - semne caracteristice sunt wheezingul şi un clacment audibil (uneori şi palpabil), produs de impactizarea subglotică expiratorie, momentană, a C.S.;
- *în bronhii*. Simptomele iniţiale sunt asemănătoare celor din cazul C.S. laringieni sau traheali (tabloul clinic depinde de gradul de obstrucţie şi de stadiul în care este examinat copilul). Astfel:
- obstruarea parţială permite trecerea aerului, determinând, eventual, wheezing, dispnee moderată sau absentă;
- obstrucţie marcată, care permite doar intrarea aerului, duce la hiperinflaţie obstructivă (mecanism de valvă);
- obstrucţia completă determină atelectazie, cu rapida resorbţie a aerului distal de sediul obstrucţiei.

În toate aceste situaţii, persistenţa prezenţei C.S. poate duce la afectare bronhopulmonară cronică (de regulă supuraţie).

Obstrucţia ambelor bronhii poate genera dispnee severă, până la sufocare.

Mai pot fi prezente: tusea, sputa cu striuri sanguinolente, asimetria excursiilor respiratorii toracice şi a murmurului vezicular, raluri bronşice şi sibilante localizate.

Când episodul iniţial de sufocare şi tuse paroxistică lipseşte sau a fost subestimat ca semnificaţie, poate urma o perioadă de latenţă (chiar săptămâni sau luni) în care pot fi prezente doar tuse ocazională şi un discret wheezing. Ulterior pot apărea:

- pneumonii lobare recurente;
- astm refractar la tratament (cu episoade numeroase de status astmaticus);
- hemoptizii (chiar la mai mulţi ani de la aspirarea C. S.). La aceşti copii, istoricul poate releva un episod uitat de sufocare în timpul mesei sau al jocului cu obiecte mici (care pot fi furnizate de fraţii mai mari).

Gravitatea situaţiei se evaluează pe baza:

- intensităţii dispneei şi a dificultăţilor respiratorii;
- prezenţei semnelor de hipoventilare alveolară (paloare, cianoză, tahicardie, transpiraţii profuze) şi
- stării de conştienţă.

Cei mai de temut sunt C.S. mobili în trahee.

Examenele paraclinice indispensabile:

- când starea generală a copilului permite, se va efectua o radiografie cervico-toracică (de faţă) în inspir şi în expir, şi una laterală.
- alte examene:
  - laringoscopia directă (poate pune diagnosticul, oferind şi accesul către extracţia C. S.). De menţionat că, în prezenţa dispneei severe, traheotomia poate fi recomandabilă înaintea laringoscopiei;
  - bronhoscopia (poate fi necesară în cele mai multe cazuri pentru diagnosticarea unui C.S. traheal sau bronşic).

Elemente de avut în vedere:

- contextul febril nu exclude posibilitatea unui C.S. aspirat;
- nu se va mobiliza copilul care se opune acestei manevre şi, în general, copilul nu trebuie aşezat în decubit;
- se va avea în vedere posibilitatea unui C.S. aspirat în cazul laringitelor, traheitelor sau bronşiolitelor recidivante sau trenante.

Conduita terapeutică

1. În cazul unei **asfixii iminente**:
   a. se va recurge la manevre de urgenţă ca: suspendarea copilului de picioare, cu capul în jos (în cazul sugarilor), se vor aplica serii de câte cinci lovituri interscapulovertebrale şi câte cinci compresii sternale efectuate brusc şi rapid (la sugar) sau manevra Heimlich (la copilul mai mare).
   b. se va încerca extragerea C.S. sub laringoscopie directă: cu pense adecvate pentru C.S. aflaţi deasupra corzilor vocale (pense Magil ş.a.). Pentru C.S. subglotici sau traheali se va recurge la intubaţie pentru a-i împinge cât mai distal posibil (sonda rămâne în trahee pentru a asigura ventilaţia). Pentru C.S. subglotici inclavaţi, traheotomia reprezintă intervenţia de urgenţă extremă (eventual puncţie cricotiroidiană cu ajutorul unei canule speciale de tip Quicktrach spre a se asigura o ventilaţie minimă până la traheotomie sau bronhoscopie).
2. În cazul unei **dispnei moderate sau absente**:
   a. se vor administra întotdeauna antibiotice şi corticosteroizi;
   b. şi se va recurge la extracţie sub bronhoscopie cât mai urgent posibil în cazul C.S. laringian, traheal, recent aspirat, cu risc de a se mobiliza şi/sau însoţit de jenă în ventilaţie. Extracţia se indică mai puţin urgent în cazurile diagnosticate tardiv, în cazurile cu simptomatologie bronşică trenantă sau recidivantă.

Bibliografie selectivă

1. NARCY Ph. – *Corps etrangers des voies respiratoires*, In „Abrege d'urgences" – 1996. Nestle, p. 25.
2. ORENSTEIN D. M. – *Foreign Bodies in the Larinx, Trachea and Bronchi*. In NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS. 16 th Ed., Behrman R. E. et al (Edits.), W. B. Saunders Co. 2000, p. 1279.
3. ZĂPUCIOIU C. – *Corpii străini*. În „Pediatria – Tratat Ed. I", CIOFU E., CIOFU C. (Edts.). Ed. Medicală – Bucureşti, 2001.

6.4. BRONŞIOLITA ACUTĂ (M. Craiu, M. Iordăchescu)

Bronşiolita este mai degrabă un sindrom clinic de etiologie cel mai frecvent virală, constând în inflamaţia severă a căilor aeriene mici. Acest proces inflamator generează obstrucţie bronşică prin edem de mucoasă şi edem peribronşiolar, bronhosecreţie abundentă şi leziuni ale epiteliului bronşic.

Etiologie

- 70% (50-90%) din cazuri – virus sincitial respirator (VSR);
- virusuri paragripale (pe locul secund ca frecvenţă) şi gripale A şi B;
- adenovirusuri;
- enterovirusuri (asociază herpangina şi, eventual, diaree acută; mai frecvent în sezonul cald);
- rhinovirusuri;
- extrem de rar: *Mycoplasma, Chlamidia, Ureaplasma, Pneumocistis carinii*.

Epidemiologie

Cel mai frecvent, boala apare la sugar şi la preşcolarul mic (sub 2 ani), în lunile de iarnă şi la începutul primăverii.

Diagnostic

Simptome

- prodrom: 1-2 zile de febră, corioză, tuse;
- tahipnee;
- sindrom bronhoobstructiv de severitate variabilă, greu de diferenţiat de o criză clasică de astm bronşic;
- apnee: poate apărea anterior tabloului clinic complet, fiind descrisă la ~ 20% din bolnavii internaţi. bolnavii care au cel mai mare risc de apnee sunt foştii prematuri (dacă au sub 44 săptămâni postconcepţional) [2].

Variabil

- febră – de obicei de mai mică valoare sau lipseşte când tabloul clinic bronhoobstructiv este manifest;
- tuse emetizantă;
- posibilă asociere de hiperemie faringiană, a timpanului, a sclerei şi a conjunctivei;
- posibil disfonie.

Investigaţii

- pulsoximetrie (în cele mai multe cazuri este singura investigaţie necesară);
- ASTRUP – în caz de insuficienţă respiratorie probabilă, la care ar putea exista hipercapnie importantă şi acidoză respiratorie decompensată;
- hemogramă (puţin relevantă – poate fi utilă pentru excluderea unei anemii severe sau a unei infecţii de natură bacteriană – de obicei este observată leucocitoză cu limfocitoză);
- determinări virale (culturi virale = „standardul de aur", oferă rezultate tardive şi un diagnostic retrospectiv; teste imunoenzimatice pentru VSR);
- radiografia toracică poate obiectiva următoarele tipuri de modificări:
  - hiperinflaţie pulmonară difuză (aspect tipic, uneori ca unică modificare radiologică);
  - afectare interstiţială pulmonară – foarte frecvent;
  - imaginile de „condensare" pot fi observate la 20% din bolnavii internaţi. Acestea mimează procese pneumonice, dar, în fapt, sunt zone de atelectază subsegmentară, uneori fine, lamelare. De notat că aspectul radiologic nu se corelează cu gravitatea bolii.

Diagnostic diferenţial

- pneumonie (de etiologie virală sau bacteriană);
- astm bronşic;
- aspiraţie de corp străin;
- tuse convulsivă (mai ales la sugar);
- mucoviscidoză;
- reflux gastroesofagian.

Diagnosticul diferenţial devine desuet la un sugar ce prezintă, în cursul anotimpului rece – după câteva zile de febră: coriză şi tuse – dispnee expiratorie cu wheezing şi hiperinflaţie pe radiografia pulmonară.

Tratament

Obiective

- menţinerea oxigenării tisulare normale – în special la nivelul SNC;
- evaluarea reversibilităţii obstrucţiei sub bronhodilatatoare (beta-adrenergice);
- identificarea pacienţilor cu risc crescut la momentul episodului acut şi a celor cu risc de recurenţă.

Măsuri

La domiciliu

- hidratare adecvată, corespunzătoare pierderilor crescute prin perspiraţie insensibilă (aceasta se va realiza cu volume mici de fluide administrate la intervale frecvente);

– combaterea febrei, tusei, dezobstrucție nazofaringiană;
– reevaluarea frecventă în vederea internării.

Indicații de internare

– copil la risc;
– vârstă foarte mică, sub 2-3 luni;
– detresă respiratorie severă;
– cianoză;
– apariția crizelor de apnee;
– dificultăți de alimentație (sub 60% din volumul uzual al mesei/biberonului);
– status socioeconomic precar, lipsa posibilităților de a primi asistență medicală de urgență în caz de evoluție nefavorabilă.

În spital

Măsuri generale de tratament în bolile respiratorii severe:

– oxigen suplimentar (la nevoie) – pentru a obține o saturație a O_2 peste 92%;
– tratament etiopatogenic: în mod clasic, bronşiolita acută se prezintă asemănător unei crize de astm cu răspuns slab sau absent la medicația antiastmatică; explicația rezidă în mecanismul obstrucției bronşice, în care spre deosebire de astm, bronhospasmul joacă un rol minor sau este absent. Deşi controversat, tratamentul cu salbutamol are efect favorabil în 30-40% din cazuri, chiar dacă de scurtă durată; o atitudine pragmatică în fața unui sugar aflat la prima criză de wheezing este un trial terapeutic cu salbutamol; cei care răspund favorabil vor continua tratamentul şi vor fi luați în evidență pentru o posibilă hiperactivitate bronşică (candidații la astm bronşic) [3]. Mod de administrare: 0,15 mg/kg/doză, la interval de 20 minute, 3-4 doze, apoi spațiat la 2, 4, 6 ore, în funcție de răspuns;
– majoritatea studiilor indică drept medicație de elecție (şi în experiența noastră este soluția optimă) adrenalina în nebulizare pe mască [4,9]: se pot folosi, cu eficacitate identică, atât adrenalina racemică, cât şi cea obişnuită – levoadrenalina, în cantitate de 0,3-0,5 ml/kg/doză, până la o doză maximă de 2,5 ml adrenalină din soluția de 1 mg/ml (direct din fiolă); se adaugă 3-5 ml ser fiziologic pentru o vehiculare optimă; se poate repeta administrarea de 3 ori la 20 minute interval, apoi la 2, 4, 6 ore, în funcție de răspuns/necesități. Pentru adrenalina racemică, doza este de 0,25-0,5 ml din soluția 2-2,25%, care se vor dilua cu ser fiziologic în cantitate de 3-5 ml; intervalul de administrare este identic cu al levoadrenalinei.
– steroizi – utilizarea acestora este controversată (sunt utili la pacienții care răspuns la salbutamol – în fapt, aceşti pacienți reprezintă, foarte probabil, copii care sunt astmatici, aflați la primul episod de wheezing). Studii multiple au eşuat în a demonstra un răspuns benefic imediat sau pe termen lung în cazul folosirii corticosteroizilor la pacienții cu bronşiolită [1].

– teofilină – ineficace ca bronhodilatator, dar utilă pentru pacienții care fac apnee.
– antibioticele se administrează doar în cazul suprainfecțiilor bacteriene dovedite. La pacienții aflați la risc, administrarea antibioticelor reprezintă o opțiune prudentă. Antibioterapia poate fi întreruptă în cazul ameliorării clinice rapide şi dacă rezultatele paraclinice (formula leucocitară cu limfocitoză, VSH normală şi CRP (-) sugerează etiologia virală.
– ribavirina (la pacienții aflați la risc sau în cazul eşecului măsurilor terapeutice precedente [5]. Ribavirina (Virazole) se administrează sub formă de nebulizări, din soluția 20 mg/ml (se reconstituie un flacon de 6 grame în 300 ml apă distilată). Această soluție se va nebuliza cu un nebulizator special (Viratek SPAG-2 „small-particle aerosol generator") pe durata a 12-20 de ore în fiecare zi, timp de 1-7 zile [7]. Administrarea se face sub cort cefalic, cu suplimentare de oxigen. Unii autori [8] recomandă aceeaşi doză, din aceeaşi soluție, timp de 2 ore. Precauție: personalul medical nu trebuie expus la ribavirină deoarece are efect teratogen.
– intubație şi ventilație asistată-indicații: instalarea insuficienței respiratorii în pofida tratamentului, epuizarea bolnavului, apariția crizelor de apnee.

Profilaxie

– Infecția cu VSR este **extrem de contagioasă**; poarta de intrare este atât respiratorie, cât şi prin mucoase (risc de vehiculare pe mâini, obiecte); internarea tuturor cazurilor în acelaşi salon, spălatul mâinilor şi purtarea de echipamente speciale (halat, mănuşi, ochelari de protecție) – rezervate saloanelor de „bronşiolitici", constituie cele mai eficace mijloace de control al infecției;
– Ig specifice antiVSR se administrează la pacienții selectați: pacienții cu: displazie bronhopulmonară, la copiii oxigeno-dependenți, cu vârsta sub 2 ani, ce fac oxigenoterapie la domiciliu, la foştii prematuri cu vârstă gestațională sub 32 săptămâni, care au factori de risc şi vârstă sub 6 luni în anotimpul rece.

Prognostic

– Episodul acut se remite în 3-5 zile (maxim 10 zile), dar tusea poate dura 2 săptămâni.
– Studii recente fac legătura între bronşiolită şi apariția ulterioară a wheezing-ului recurent (astm bronşic [6]). Astfel,riscul relativ de apariție a astmului bronşic la copiii care au avut un episod de bronşiolită în primul an de viață (documentat ca infecție cu virus sincițial respirator – VSR) este de 12,7 față de un lot martor [10].
– Infecția severă cu VSR, dar şi cu unele tulpini de adenovirusuri, se poate complica cu apariția bronşiolitei obliterante progresive.

Bibliografie selectivă

1. SPRINGER C. et al. – *Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis*. Pediatr. Pulmonol. 9: 181, 1990.
2. HALL C. B. – *Respiratory syncytial virus: what we know now.* Contemp. Pediatr. 10.92-110, 1994.
3. GADOMSKI A. M. et al. – *Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis*. Pediatrics, 93:907-911, 1994.
4. IORDĂCHESCU M., GEORGESCU A et al. – *Nebulised levoadrenalin versus salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis*, al VI-lea Simpozion Româno-American de Pediatrie, Cluj-Napoca, Nov., 1999.
5. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES – *Reassessment of the indications for therapy in respiratory syncytial virus infections*. Pediatrics, 97: 137-140, 1996.
6. ARRIBAS J. – *Asthma-associated symptoms linked to bronchiolitis in infancy*. J. Asthma, 37: 73-80, 2000.
7. REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES – *Ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections*. p. 969, 1994.
8. ENGLUND – *High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy compared with standard therapy in children with suspected respiratory syncytial virus infections*. J. Pediatr. 125: 635-641, 1994.
9. KLASSEN T. P. – *Recent advances in the treatment of bronchiolitis and laryngitis*. Ped Clin. N. Am; 44(1): 249-259, 1997.
10. NELE SIGURS et al. – *RSV bronchiolitis in infancy strongly linked to childhood asthma*. A. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161:1501-7.

6.5. ASTMUL BRONȘIC (M. Iordăchescu)

Definiție

Astmul este o boală inflamatorie cronică a căilor aeriene, în care un rol important îl au multe celule şi elemente celulare, în special mastocitele, eozinofilele, limfocitele T, macrofagele, neutrofilele şi celulele epiteliale. La subiecții susceptibili, această inflamație produce episoade repetate de wheezing, sete de aer, dureri toracice şi tuse, în special noaptea sau dimineața la trezire. Aceste episoade se însoțesc de obicei de obstrucția variabilă a căilor aeriene, care adesea este reversibilă spontan sau cu tratament. Inflamația determină şi o creştere în hiperreactivitatea bronşică preexistentă la o varietate de stimuli.

Dovezi recente sugerează instalarea fibrozei la un nivel inferior membranei bazale, ceea ce ar explica anomaliile persistente ale funcțiilor pulmonare existente la unii pacienți cu astm bronşic.

Etiopatogenie

A. Hiperreactivitatea bronşică se traduce printr-un răspuns bronhoconstrictor exagerat la o varietate de stimuli; această se poate măsura prin teste de provocare la: metacolină sau histamină, stimuli nonfarmacologici cum ar fi hiperventilație cu aer rece, exercițiul fizic, inhalare de substanțe hipo- sau hipertone; de asemenea, variabilitatea PEF măsurat dimineața şi seara reprezintă un indicator fidel al hiperreactivității bronşice, severității sau controlului neadecvat al astmului.

Principalul factor care contribuie la instalarea hiperreactivității bronşice îl constituie **inflamația căilor aeriene**, fapt susținut de corelația dintre markeri inflamatori din căile aeriene şi severitatea hiperreactivității; de asemenea tratamentul antiinflamator reduce atât severitatea simptomelor, cât şi concentrația de markeri ai inflamației.

B. Obstrucția căilor aeriene/Limitarea fluxurilor aeriene:

1. Bronhoconstricția acută. Alergenii pot provoca bronhoconstricție acută prin eliberarea, IgE dependentă, a mediatorilor chimici din mastocite (histamină, leucotriene, prostaglandine, triptază etc.). Aspirina şi alte antiinflamatoare nonsteroidiene pot declanşa o criză de astm prin alterarea balanței între produşii de sinteză ai enzimelor ciclooxigenază/lipooxigenază. Diferiți alți stimuli, cum ar fi substanțele iritante, aerul rece/frigul, efortul fizic, stresul, pot duce la o limitare acută a fluxurilor aeriene, prin mecanisme incomplet elucidate, dar care includ formarea de citokine proinflamatorii.

2. Edemul căilor aeriene. Atât mediatorii eliberați imediat, din clasa histaminei, cât şi produşii sintetizați în faza a 2-a, din clasa leucotrienelor, induc creşterea permeabilității capilare şi hipersecreția de mucus; în consecință, peretele bronşic se îngroaşă, devine mai rigid şi interferă cu fluxul de aer.

3. Hipersecreția de mucus, adesea vâscos, este unul din factorii ce contribuie la severitatea şi caracterul cronic al simptomelor din astm.

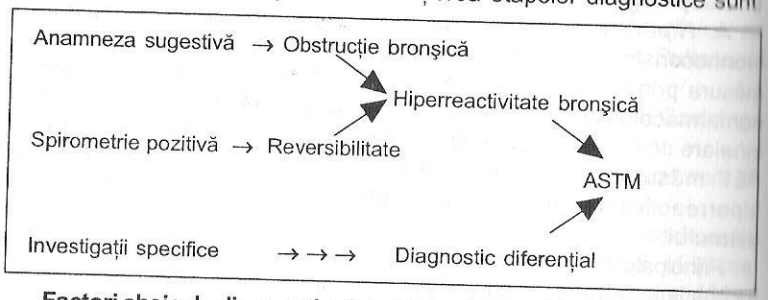
4. Remodelarea căilor aeriene se datorează schimbărilor în structura acestora, urmare a unui proces inflamator cronic şi sever, şi a proceselor de „reparare" continuă; de aceea, la unii astmatici limitarea fluxurilor aeriene poate fi numai parțial reversibilă.

Diagnostic

Stabilirea diagnosticului de astm se face parcurgând următoarele etape:

- Identificarea unor simptome compatibile cu bronhoconstricția (vezi tabelul factori cheie de diagnostic).
- Demonstrarea reversibilității (măcar parțiale) a obstrucției bronşice.
- Excluderea altor cauze de hiperreactivitate bronşică.

Mijloacele necesare pentru evidențierea etapelor diagnostice sunt



Factori cheie de diagnostic. Când luăm în considerare diagnosticul de astm bronșic?

- Wheezing-ul (respirație șuierătoare, muzicală); lipsa acestuia nu exclude diagnosticul.
- Istoric de:
  - tuse, accentuată nocturn
  - wheezing recurent
  - dificultăți recurente de respirație
  - dureri toracice recurente
- Limitarea reversibilă sau variația diurnă a PEF (fluxurilor respiratorii) de exemplu utilizând un peakflowmetru. PEF matinal cu 20% mai mic față de valoarea obținută în cursul după-amiezii (valoarea matinală se măsoară înainte de eventuala administrare de beta-mimetic).
- Simptome declanșate sau agravate de: efort fizic, infecții virale, animale cu blană sau pene, acarienii prafului de casă (din saltele, perne, covoare etc.), mucegai, fum (tutun, lemn), polen, modificări de temperatură, stări emoționale puternice (râs sau plâns puternic), pulberi industriale/aer poluat, menstruație.
- Simptomele apar sau se înrăutățesc în timpul nopții.

Nici unul din elementele cheie nu are valoare diagnostică în sine; prezența mai multor factori crește probabilitatea de astm. Pentru a stabili diagnosticul este necesară spirometria.

Anamneza are valoare maximă, diagnosticul de astm bronșic este întotdeauna unul retrospectiv, și trebuie să aibă în vedere:

1. Există sau nu acuze/simptome compatibile cu obstrucția bronșică (vezi tabelul).
2. Eventualitatea unui istoric personal sau familial de atopie (astm, dermatită atopică, alergii cutanate).
3. Determinarea severității astmului (frecvența și severitatea simptomelor, toleranța la efort, medicația curentă).
4. Identificarea factorilor precipitanți: infecții virale, expuneri la domiciliu, școală, loc de muncă, la alergeni inhalatori sau iritanți – fumul de țigară etc.

Examenul fizic – puncte de interes:

- Hiperinflația toracică (torace în butoi, cu diametrul antero-posterior mărit, bombarea foselor supraclaviculare, excursii respiratorii limitate)
- Semnele de luptă respiratorie – pentru evidențierea unei eventuale insuficiențe respiratorii.
- Prezența wheezingului sau a expirului prelungit.
- Rinoreea, hipertrofia și polipii de mucoasă nazală.
- Dermatita/eczema atopică sau alte manifestări cutanate alergice.

Testarea funcției pulmonare – spirometria

Măsurarea fluxurilor și a volumelor pulmonare (spirometria) este obligatorie la toții copiii la care se ia în considerare diagnosticul de astm bronșic.

Cei mai importanți parametri măsurați sunt:

- FVC (forced vital capacity) – volumul maxim de aer expirat forțat, după realizarea unei inhalații maxime.
- FEV_1 – volumul de aer expirat în prima secundă a FVC (forced expiratory volume in 1 second).

Reducerea raportului FEV_1/FVC (sub 65%) indică disfuncție obstructivă, iar scăderea FVC cu raport FEV_1/FVC normal arată disfuncție de tip restrictiv.

Sindromul bronhoobstructiv se caracterizează prin scăderea valorilor FEV_1 și FEV_1/FVC față de valorile de referință/prezise.

Există 2 tipuri de situații:

1. Istoric sugestiv de astm și valori spirometrice de tip bronoobstructiv impun efectuarea testului de bronhodilatație. Reversibilitatea semnificativă înseamnă **creșterea cu minim 12% sau 200 ml a FEV, după administrarea unui bronhodilatator cu acțiune rapidă** (salbutamol).

2. Istoric sugestiv de astm și valori normale ale funcției pulmonare la spirometrie impun efectuarea testului de provocare bronșică. Bronhoconstricția poate fi indusă prin:

- histamină, metacolină;
- substanțe saline;
- *efort standardizat.*

NB! Un test de bronhoconstricție negativ exclude diagnosticul de astm.

Testul de provocare bronșică este contraindicat la pacienții cu afectare semnificativă a funcție pulmonare.

Evidențierea prin spirometrie a obstrucției bronșice și a caracterului (parțial) reversibil al acesteia nu este patognomonică pentru astmul bronșic. Parcurgerea primelor 2 etape din algoritmul diagnostic: simptome compatibile → spirometrie pozitivă, demonstrează doar obstrucție bronșică → hiperreactivitate bronșică. Pentru a stabili diagnosticul de astm, trebuie eliminate alte cauze de hiperreactivitate bronșică.

Diagnostic diferențial

Tusea și wheezingul recurent se datorează aproape întotdeauna astmului bronșic, atât la adulți cât și la copii. Problema primordială în managementul acestei boli o reprezintă *subdiagnosticarea*, mai ales la copiii care fac crize de astm numai la infecțiile respiratorii; ei sunt adesea etichetați ca având: bronșiolite repetate, bronșită obstructivă, pneumopatie interstițială cu componentă obstructivă, deși semnele și simptomele sugerează clar astmul bronșic. Caracterul inflamator cronic și remodelarea permanentă a căilor aeriene cu posibila afectare ireversibilă a funcției pulmonare la unii pacienți impun diagnosticarea cât mai precoce. Totuși, nu orice wheezing înseamnă astm. Cauzele de wheezing recurent/cronic sunt numeroase. Există însă și boli cronice care asociază simptome de obstrucție bronșică și demonstrează hiperreactivitatea la spirometrie:

1. boala bronhoobstructivă cronică, diaree cronică/steatoree, falimentul creșterii, hipocratism digital = **fibroză chistică**; se impune efectuarea testului sudorii la orice copil „astmatic" care crește prost și are hipocratism digital, chiar în absența istoricului de diaree cronică/malabsorbție!
2. diferite cauze de **bronșietazii**:
   a. sindromul cililor imobili (Kartagener): situs inversus, pansinuzită, infertilitate;
   b. după infecții pulmonare severe, atât bacteriene, cât și virale;
   c. în imunodeficiențe – deficitul de IgA secretor.
3. refluxul gastroesofagian cu aspirații repetate în căile aeriene: manifestările „vizibile" de tip regurgitații/vărsături sau pirozis (la copilul mai mare) pot lipsi; se impune:
   - efectuarea de pH-metrie esofagiană la orice „astm" cu răspuns prost la un tratament corect, mai ales dacă are frecvente simptome nocturne;
   - eventual și un trial terapeutic cu medicație antiacidă/prokinetică.
4. **sinuzita cronică** poate induce hiperreactivitatea bronșică prin mecansime incomplet elucidate-sindromul sinobronșic – ex. ORL!
5. **vasculite alergice** – boala Churg Strauss, sindromul Löffler (răspuns alergic cu infiltrare pulmonară fugace la diferite infecții parazitare), aspergiloza bronhopulmonară alergică.
6. la adolescenții/adulții tineri fumători, testul capacității de difuzie este util în diferențierea astmului de **emfizem**.

În general, există 2 tipuri de evoluție a astmului bronșic infantil: wheezing alergic și nonalergic. Copiii cu wheezing nonalergic devin simptomatici numai la infecții respiratorii virale, dar pe măsură ce cresc, mărirea calibrului bronșic duce la dispariția wheezingului. Cei cu wheezing alergic vor dezvolta simptome și la infecții virale, dar prezintă o serie de

manifestări alergice ca: sinuzită, eczemă, rinită alergică, alergie alimentară etc.; este probabil ca aceștia să dezvolte un astm de mai lungă durată.

Tratamentul crizei de astm

Principiile de bază ale tratamentului într-o exacerbare de astm este o intervenție precoce, agresivă, care să vizeze:

1. corectarea hipoxiei;
2. bronhospasmul;
3. inflamația subiacentă.

1. Oxigenoterapia

- toți pacienții cu crize severe de astm trebuie să primească oxigen ca primă măsură terapeutică;
- obiectivul este de a menține o SpO_2 peste 93%;
- hipoxemia contribuie la setea de aer, anxietate, bronhoconstricție și creșterea reactivității bronșice;
- tubulețele nazale (nasal prongs) sunt adesea ineficace în cazurile cu detresă respiratorie severă, pacientul vehiculând cantități semnificative de aer atmosferic:
- măștile faciale, care asigură o FiO_2 de cca. 35% reprezintă metoda de elecție;
- administrarea de oxigen suplimentar va combate agravarea inițială a hipoxemiei pe care o induce administrarea de beta-mimetice, ce realizează mai întâi dilatația arteriolelor pulmonare și apoi bronhodilatația, ducând la hiperfuzia unor zone neventilate.

2. Medicația bronhodilatatoare de urgență (quick relief medication) este reprezentată de simpatomimetice și are ca substrat acțiunea $ß_2$ mimetică a acestora.

A. β mimetice selective – au acțiune predominat de tip $ß_2$. Exemple: salbutamol (Ventolin, Proventil), terbutalina (Bricanyl), fenoterol, pirbuterol, bitolterol.

Sunt disponibile sub formă de spray (MDI-metered dose inhaler), soluții de nebulizare (nebulizare „umedă" pe mască, cu aparat de aerosoli), soluții injectabile de uz i.v. – salbutamol sau subcutan – salbutamol, terbutalina, precum și preparate orale tablete, suspensii – puțin utilizate.

Mod de acțiune: stimularea receptorilor simpatici de tip β_2 induce bronhodilatație, creșterea clearance-ului mucociliar, scăderea permeabilității vasculare, și inhibiția fibrelor nervoase, modularea eliberării de mediatori din mastocite și alte celule inflamatorii.

Salbutamolul, administrat via spray/MDI, are efect rapid, cu debut la 1 minut, vârf la 45 minute și durata de acțiune de 4-6 ore. Terbutalina și pirbuterolul au un profil farmacologic similar salbutamolului ca debut, activitate intrinsecă și durată. Fenoterolul are potență și activitate intrinsecă mai mari decât salbutamolul, dar este mai puțin $ß_2$ selectiv.

Efecte adverse:

– stimularea receptorilor β_2 produce atât bronhodilatație, cât și dilatația arteriolelor pulmonare, inducând hiperperfuzarea (vasodilatație pulmonară) unor zone neventilate, cu agravarea hipoxemiei și risc fatal; **de aceea, este obligatoriu ca administrarea de β_2 mimetice în crizele severe să se facă în același timp cu administrarea de oxigen suplimentar;**

– hipoptasemia (stimularea secreției de insulină – efect ß mimetic –, duce la creșterea up-take-ului celular de glucoză și potasiu), apare la utilizatorii cronici de pufuri;

– tahicardia (prin efecte β_1, β_2 selectivitatea nu este 100%) nu este un impediment, ameliorarea hipoxemiei prin administrarea suplimentară de oxigen și obținerea dilatației bronșice ducând la menținerea AV la valori acceptabile; în caz de răspuns bun, AV va scădea în final, traducând normalizarea/ameliorarea SpO_2.

Calea de administrare de elecție este cea ***inhalatorie***, datorită ajungerii rapide în căile respiratorii și efectele sistemice net diminuate. Există 2 variante:

1. Nebulizarea „umedă" pe mască cu aparat de aerosoli reprezintă metoda de elecție de folosit în:
   – crizele severe;
   – copiii de vârstă mică < sub 6 ani.
2. „Pufurile", nebulizare uscată prin intermediul dispozitivelor de tip spray/MDI; acestea eliberează o cantitate precisă (metered dose) pe actuație. Dezvoltate inițial pentru tratamentul la domiciliu al adulților cu astm – în tratarea sau prevenția simptomelor ușoare/moderate, au devenit de interes pentru medicul pediatru, deoarece unii autori au raportat o eficiență comparabilă cu nebulizarea umedă, când spray-ul este atașat la un dispozitiv de inhalație-spacer. Această eficacitate echivalentă (după unii chiar superioară nebulizării umede) a fost și este subiect de controversă; ideea este tentantă, deoarece rapiditatea este mult mai mare (secunde față de minute), prețul tratamentului scade, iar tratamentul de urgență ar putea fi inițiat de părinte, la domiciliu.

Care este echivalența între Salbutamolul administrat via MDI și prin nebulizare?

În ambele metode, studii de depunere pulmonară a particulelor au arătat că aceasta este de cca. 10% din substanța administrată.

Doza de salbutamol în nebulizare este de 0,1-0,15 mg/kg; cum un puff eliberează 100 mcg, adică 0,1 mg salbutamol pe actuație, logic, 0,1 mg/kg de salbutamol nebulizat este echivalent cu 1 puf/kg, având în vedere depunerea pulmonară identică, de cca. 10% din substanța administrată.

Calculul de echivalență poate fi efectuat și astfel:

– cu spray-ul/MDI, 0,1 mg/puf x 10% = 0,01 mg/puf depus în bronșii.

– prin nebulizare, 2,5 mg x 10% = 0,25 mg care ajung în bronșii.

Ca atare, 2,5 mg administrate prin nebulizare reprezintă echivalentul a 25 pufuri.

Totuși, cantitatea de drog care ajunge efectiv în plămâni este influențată de mulți factori, mai ales de tehnica de inhalare. Studiile efectuate pe pacienții astmatici stabili, folosind spray-uri și dispozitive de tip spacer au arătat clar o eficacitate superioară nebulizării umede, astfel încât unii autori au recomandat doze MDI situate la 1/4 – 1/6 x doza de nebulizare clasică (calculată pe kg corp). Totuși, studiile efectuate pe pacienții cu crize severe au demonstrat superioritatea nebulizării asupra administrării cu MDI. Teoretic, se pare că dacă substanța este folosită în cantități echivalente, rezultatul prin cele 2 metode va fi identic.

În practica pediatrică, însă, mai ales la copiii sub 6 ani, administrarea de tip Spray + spacer are o eficacitate net inferioară nebulizării clasice, datorită: frecvenței respiratorii mari, volumelor curente mici, agitației, lipsei de cooperare, care duc la o rată mult diminuată a depunerii bronșice.

Ca atare, administrarea de β_2 mimetice via spray și dispozitiv de inhalare este recomandată în pediatrie:

– copiilor mai mari de 6 ani cu crize ușoare/moderate;

– *în lipsa altor posibilități*, și la copiii mai mici.

Eficacitatea depunerii pulmonare depinde și de tipul de aparat; de notat, însă, că spacerul **nu elimină total nevoia de coordonare a inhalației cu actuație**, cea mai corectă tehnică fiind aceea a 3-5 respirații lente pentru fiecare actuație.

- la copilul de 2-4 ani, se preferă dispozitivele cu mască facială (care acoperă gura și nasul); se administrează 1 singur puf o dată; tusea, plânsul, lipsa unui inspir rapid după actuație înseamnă eșecul acesteia și impun repetarea administrării;
- la copii peste 6 ani, se preferă spacerele fără mască facială, întrucât filtrul nazal va diminua absorbția bronșică a substanței administrate; fiecare actuație trebuie urmată imediat de inhalări lente;
- efectul unui dispozitiv de tip spacer asupra depunerii pulmonare al unui MDI depinde atât de tipul de spacer, cât și de tipul de MDI, deci datele de la o combinație spacer + MDI nu trebuie extrapolate la alte combinații.

Actualmente există 2 scheme mai răspândite pentru administrare a $ß_2$ mimeticelor via MDI. Exemplu pentru Salbutamol:

a. 1-2 pufuri, repetate la nevoie la 5-10 minute, până la obținerea ameliorării, maxim 12 pufuri la copil (la adolescent/adult – până la 25 pufuri).

Pacienții care nu răspund la această schemă inițială de atac, vor primi apoi salbutamol în nebulizare pe mască.

Avantaj: β_2 mimeticele au efect *cumulativ*, cantități mici și repetate producând bronhodilatație mai mare decât cantitatea totală administrată o dată; schema este ușor de aplicat și de aparținători la domiciliu, tratamentul precoce având șansele cele mai mari de a cupa criza.

NB! În această variantă, lipsa de răspuns la secvența de atac impune deplasarea de urgență la spital, pentru a primi în continuare nebulizări pe mască!!

b. 4-8 pufuri, via spacer, 3 prize repetate la un interval de 20-30 minute-secvență care se va efectua numai la spital.

B. β mimetice neselective: epinefrina (adrenalina) are dezavantajul neselectivității (efecte β_2 dar și β_1 – tahicardie), dar și avantajul acțiunii antiinflamatorii mediată α-adrenergic. Se poate folosi inhalator; din soluția 1‰ (1 mg/1 ml), 0,5 ml/kg/doză; la copiii sub 4 ani, doza maximă 2,5 mg (2,5 ml), peste 4 ani – 5 mg (5 ml); se va dilua în 3-5 ml ser fiziologic sau apă distilată. Efectul bronhodilatator este mai mare, dar de mai scurtă durată decât al β_2 mimeticelor.

Adrenalina se poate administra și subcutanat, 0,01 mg/kg/doză (0,01 ml/kg), direct din fiolă, până la o doză maximă de 0,3 ml, iar la adolescent/adult, 0,5 ml/doză.

Ritm de administrare

Chiar dacă pacienții au primit înainte de sosirea la spital cantități mari de bronhodilatatoare, aceasta nu trebuie să împiedice administrarea agresivă de β_2 mimetice. Clasic se începe cu o doză de bronhodilatator în nebulizare pe mască, apoi se evaluează răspunsul; lipsa răspunsului impune repetarea dozelor de încă 2 ori la 20-30 minute și reevaluare.

Exemplul pentru salbutamol în nebulizare pe mască: 0,1-0,15 mg/kg/doză, repetat la nevoie de 3 ori la intervale de 20-30 minute.

Lipsa totală de răspuns după primele 3 administrări impune nebulizarea continuă pe mască.

Obținerea unui răspuns incomplet impune continuarea administrărilor la intervale mai mari: 1, 2, 4, 6 ore, individualizate în funcție de răspuns.

De obicei, crizele severe necesită nebulizări la fiecare oră în primele 4-6 ore, apoi rărirea progresivă a administrărilor.

Salbutamolul via spray/MDI: se administrează în criză 4-8 pufuri/spacer, repetate la nevoie de 3 ori la 20 minute, apoi la 1, 2, 4, 6 ore, în funcție de răspunsul individual. Variantă: 1-2 pufuri la 5-10 minute (maxim 12 pufuri); eșecul acestei scheme impune trecerea la nebulizările umede pe mască.

Copiii care au primit salbutamol în nebulizare pot fi trecuți pe pufuri via spacer atunci când PEF depășește valoarea de 70% din cea prezisă/personală maximă.

Cum evoluăm severitatea crizei/răspunsul la tratament?

Singurul criteriu obiectiv este PEF, copiii peste 6 ani pot folosi peakflowmetrul sau pot colabora la o spirometrie. Cei care nu pot realiza deloc o peak-flowmetrie sunt considerați în criză severă. De regulă,

Clasificarea crizei de astm în grade de severitate

Severitate	Ușoară	Moderată	Severă	Stop respirator iminent
Simptome				
Dispnee	la mers/ alergat	la vorbire sugar: țipăt scurt, alimentație dificilă	în repaus sugar: supt imposibil	
	poate sta culcat	preferă poziția în șezut	ortostatism	
Vorbește în	fraze	propoziții scurte	cuvinte/sacadat	
Conștiență	agitat	agitație	agitație	obnubilitat /confuz
Semne				
Frecv. resp.	crescută	crescută frecv. resp. *vârsta* < 2 luni 2-12 luni 1-5 ani 6-8 ani	> 30/min la copii conștienți *frecvența normală* < 60/min < 50/min < 40/min <30/min	
Utilizarea mușchilor accesori	±	frecvent	de obicei	balans toraco-abdominal
Tiraj supra-sternal				
Wheezing	moderat, adesea la sfârșitul expirului	puternic, pe tot parcursul expirului	puternic, expirator și inspirator	Absent
AV: bătăi/ min.	< 100 bătăi	100-120	> 120	Bradicardie
Puls paradoxal	absent (< 10 mmHg)	±, 10-25 mmHg	adesea prezent 20-40 mmHg (copil) > 25 mmHg (adult)	Absența acestuia sugerează epuizarea musculaturii respiratorii
Evaluare funcțională				
PEF, % din VP sau VPM	80%	50-80%	< 50%, sau ameliorare sub tratament care durează < 2 ore	
PaO_2 (în aer atm.)	normală	> 60 mmHg	< 60 mmHg, posibil cianoză	
$PaCO_2$	< 42 mmHg	< 42 mmHg	> 42 mmHg, posibil insuficiență respiratorie	
SaO_2 (în aer atm.)	> 95%	91-95%	< 91%	

VP: valoarea prezisă; VPM: valoarea personală maximă.

măsurarea PEF se face **după** administrarea primei doze de bronhodilatator:

- *PEF < 50% din valoarea prezisă sau din valoarea personală maximă (la cei cu determinări anterioare), sau < 100 l/min, înseamnă criză severă.*

Răspunsul la tratament se cuantifică în funcție de PEF sau PEV_1, astfel:

- PEF sau $PEV_1 \geq 70\%$ din valoarea prezisă/personală maximă = răspuns bun;
- PEF sau $PEV_1 \geq 50\%$ dar < 70% din valoarea prezisă/personală maximă = răspuns incomplet;
- PEF sau $PEV_1 < 50\%$ din valoarea prezisă/personală maximă = răspuns prost;

Criteriile clinice expuse în tabelul „Clasificarea crizei de astm în grade de severitate" sunt înșelătoare, mai ales la sugari; obstrucția bronșică poate fi severă în condițiile unei detrese respiratorii ușoare sau moderate. Este, deci, obligatorie la vârste mici, urmărirea saturației în oxigen prin metoda neinvazivă a pulsoximetriei.

Calea subcutană poate deveni de preferat în situațiile în care predomină hiperinflația toracică, iar volumul curent este foarte mic (tradus prin diminuarea murmurului vezicular, wheezing scăzut sau absent, incapacitatea de vorbi, lipsa tirajului); se poate administra pe această cale adrenalină, dar și terbutalină; se repetă doza la 20-30 min până la 3 ori; în momentul apariției wheezingului și a intensificării tirajului și murmurului vezicular – dovezi ale creșterii volumului curent, se poate trece la terapia inhalatorie.

3. Medicația antiinflamatorie – Corticoterapia

Criza de astm bronșic reprezintă o exacerbare a unui proces inflamator cronic, astfel încât corticoterapia este necesară la majoritatea pacienților.

- Toți pacienții care nu răspund **complet** în prima oră de terapie cu β_2 mimetice în nebulizare (primele 3 doze inițiale) vor primi **corticoterapie sistemică**.
- La sugari și copii de vârstă mică (risc crescut de insuficiență respiratorie), este foarte important să se inițieze precoce corticoterapia în cursul tratamentului.
- Copiii astmatici aflați în tratament cronic cu corticosteroizi orali vor primi doze suplimentare, chiar dacă exacerbarea este moderată.
- Pacienții aflați în tratament cronic cu corticoizi inhalatori, aflați în criză ușoară, vor primi doze duble timp de 7-10 zile.

Când administrăm corticoizi într-o criză de astm?

Glucocorticoizii acționează blocând faza tardivă a reacțiilor alergic-inflamatorii, iar efectul devine vizibil după un timp de minim 4 ore; ca atare, într-o criză severă, administrarea de corticoizi sistemici poate începe în momentul 0 al tratamentului, împreună cu administrarea

de oxigen și ß mimetice. În crizele moderate și ușoare, se poate aștepta timp de o oră răspunsul la secvența de atac cu bronhodilatatoare.

Calea de administrare. Administrarea pe cale orală de prednison este de elecție, datorită eficacității egale cu administrarea i.v. de glucocorticoizi, și faptului că este neinvazivă. Excepții: tuse emetizantă insuficiență respiratorie severă, senzoriu deprimant, prezența diareei.

Doze. În exacerbările severe, se recomandă 1 mg/kg la fiecare 6 ore, timp de 48 de ore (sau până la atingerea unui PEF de 50% din valoarea prezisă), apoi 1-2 mg/kg/zi (maxim 60 mg/zi).

În exacerbările moderate, 1-2 mg/kg/zi (maxim 60 mg/zi), în 2 doze.

Durata. Până la **atingerea unui PEF de 70%** din valoarea prezisă/personală maximă; aceasta este de obicei între 3 și 10 zile; nu este necesar sevrajul. La obținerea acestei valori a PEF, se poate trece/reveni la administrarea de corticoizi pe cale inhalatorie.

Copiii cu contraindicație de medicație pe cale orală vor primi corticoizi i.v.; există multe variante, majoritatea autorilor preferă metilprednisonul, care are activitate antiinflamatorie mare, acțiune de tip mineralocorticoid redusă și este mai ieftin decât congenerii săi.

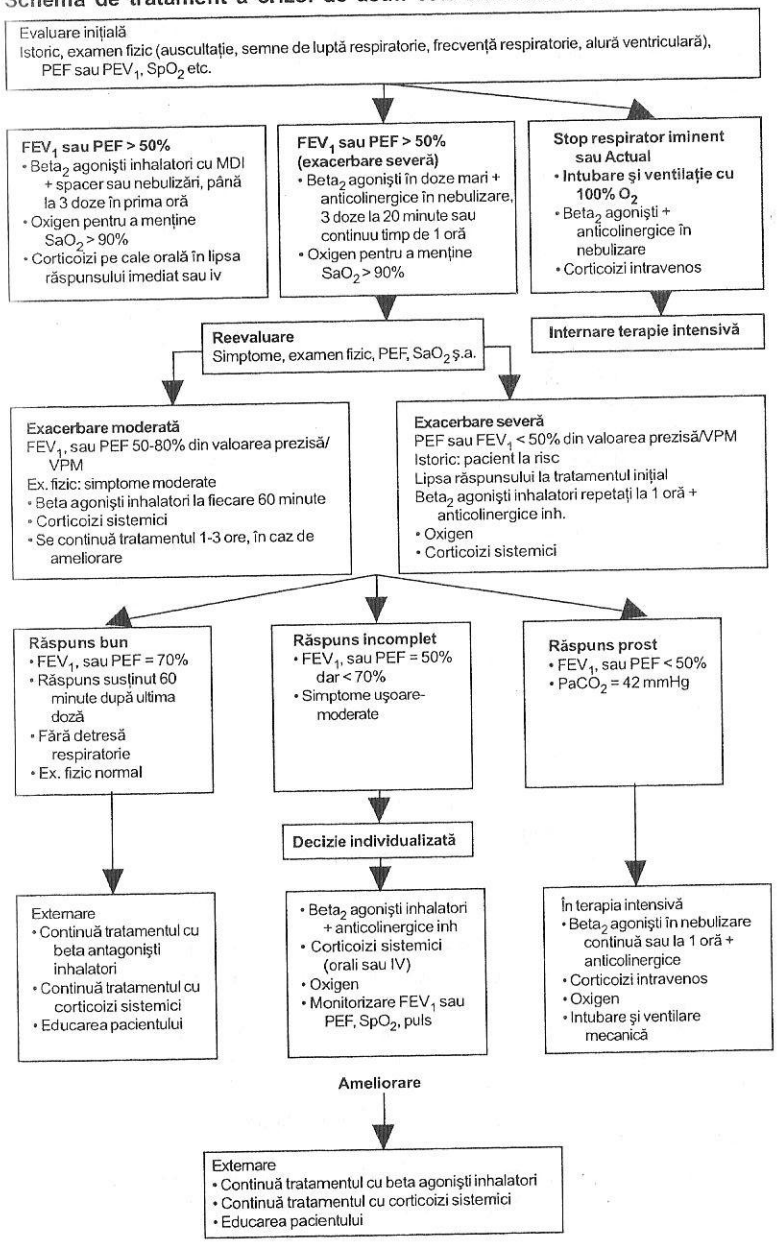
Medicația crizei de astm – doze uzuale

Medicație	Doza la adult	Doza pediatrică	Comentarii
β_2 agoniștii inhalatori			
Salbutamol • Soluție nebulizare 0,5% (5 mg/ml) continuă 1/min	2,5-5 mg x 3 doze la 20 minute, apoi 2,5-10 mg la fiecare 1-4 ore, funcție de răspuns, sau 10-15 mg/oră nebulizare continuă	0,15 mg/kg x 3 doze la 30 minute, apoi 0,15-0,3 mg/kg la fiecare 1-4 ore, funcție de răspuns, sau 0,5-15 mg/kg/oră nebulizare	Pentru rezultate optime se va dilua cu minimum 4 ml ser fiziologic, flux de gaz 6-8 l
• MDI, 100 mcg/puf	4-8 pufuri la fiecare 20 minute, timp de până la 4 ore, apoi la 1-4 ore, funcție de răspuns	4-8 pufuri x 3 doze la 20 minute, apoi la 1-4 ore, funcție de răspuns	A se utiliza cu spacere/camere de inhalație. Necesită coordonarea inhalației cu actuația.
Terbutalină • Sol. nebulizare 1‰, 1 mg = 1 ml		0,1-0,15 mg/kg x 3 doze la 30 minute, apoi idem schema salbutamol < 2 ani: 0,5 mg/doză 2-9 ani: 1 mg/doză > 9 ani: 1,5-2,5 mg/doză	Idem salbutamol
• MDI, 200 mcg/puf		1-2 pufuri la 4-6 ore	

Medicație	Doza la adult	Doza pediatrică	Comentarii
β_2 agoniștii injectabili			
Adrenalina, sol. 1‰, 1 mg = 1 ml volume	0,3-0,5 mg x 3 doze, la 20 min s.c.	0,01 mg/kg, maxim 0,3 mg x 3 doze, la 20 min s.c.	De folosit în cazurile cu hiperinflație importantă (cu curente mici și wheezing redus)
Terbutalin, sol. 1‰, 1 mg = 1 ml volume	0,25 mg x 3 doze, la 20 min s.c.	0,01 mg/kg x 3 doze, la 20 min apoi la nevoie la 2-6 ore s.c.	Idem
Anticolinergice			
Ipratropium Bromide			
• Sol. nebulizări (0,25 mg/ml)	0,5 mg (2 ml) x 3 doze, la 30 min apoi la 2-4 ore	0,25 mg (1ml) x 3 doze, la 30 min apoi la 2-4 ore	Poate fi amestecat cu soluție de salbutamol și nebulizate concomitent
• MDI, 18 mcg/puf	4-8 pufuri la nevoie	4-8 pufuri la nevoie	Eficacitate nedovedită în exacerbările de astm
Corticoizi sistemici			
Prednison	120-180 mg/zi, div. în 3-4 prize timp de 48 ore, apoi 60-80 mg/zi până când PEF = 70% din VPM/prezisă	1 mg/kg, la 6 ore, 48 ore, apoi 1-2 mg/kg/zi (max. 60 mg/zi) div. în 2 prize, până când PEF 70% din VPM/prezisă	
Metilprednison		Doza de încărcare (opțională) 2 mg/kg/doză, i.v./i.m. Doza de întreținere: 2 mg/kg/doză, 24 ore div. la 6 ore	
Hidrocortizon Hemisuccinat		Doza de încărcare (opțională) 4-8 mg/kg/doză, i.v. max.: 250 mg Doza de întreținere: 8 mg/kg/24 ore div. la 6 ore, i.v.	

NB: nu există nici un avantaj dovedit al administrării parenterale față de calea orală, dacă absorbția gastrointestinală nu este afectată; doze mai înalte de corticoizi nu au produs beneficii suplimentare. Ritmul de administrare: doze multiple, 3-4/zi până când PEV_1, sau PEF ating 50% din VPM/prezisă; aceasta durează de obicei 48 ore, apoi se trece la 2 prize pe zi. Pacienții vor primi apoi corticoterapie sistemică în 2 prize/zi, până când PEF, sau PEV_1 ating 70% din VPM/prezisă; aceasta durează de obicei 3-10 zile. După atingerea a 70% din PEF/PEV_1, se va trece, dacă este nevoie, la tratament cronic cu corticoizi. Copiii dependenți de corticoterapia sistemică vor primi tratament constând într-o priză unică/zi, care se va administra după-amiaza la orele 15, pentru a minimaliza riscul de supresie a suprarenalei. 1 mcg = 1μg = 1 microgram.

Schema de tratament a crizei de astm este rezumată în continuare



Mucoliticele (ambroxol, bromhexin, mucosolvan, carbocisteina) produc creştera exsudatului bronşic la copiii care deja prezintă hiprersecreţie de mucus în cadrul exacerbării; în special la vârste mici mucoliticele conduc la agravarea obstrucţiei bronşice şi trebuie evitate.

Aspirina şi antiinflamatoarele nesteroidiene (de tip ibuprofen) pot agrava bronhospasmul inhibând ciclooxigenaza şi determinând creşterea catabolismului acidului arahidonic pe calea lipooxigenazei, cu creşterea consecutivă a secreţiei de leucotriene; de notat că o minoritate din copiii astmatici au sensibilitate la aspirină. Mai prudent, combaterea febrei la copiii astmatici se va face cu acetaminofen şi prin măsuri fizice.

Antitusivele, mai ales cele de tip codeină, dextrometorphan (au acţiune prohistaminică) pot agrava obstrucţia bronşică; tusea din criza de astm se combate tratând corect exacerbarea!

Antibioticele: cele mai multe crize sunt declanşate de viroze respiratorii; se vor folosi numai când se suspectează sinuzita sau pneumonia bacteriană (eventualitate rară la copiii astmatici).

Sedativele/anxioliticele au efect deprimant şi pe centrii respiratori.

Controversate:

Metilxantinele: în ultimele studii, administrarea i.v. de aminofilină nu a demonstrat nici un beneficiu terapeutic şi poate creşte riscul de efecte adverse cardiovasculare ale beta agoniştilor. După unii autori, metilxantilele i.v. se pot folosi, în caz de eşec al măsurilor terapeutice iniţiale (complete şi corecte!), la copiii cu crize severe/status astmaticus.

Doze: încărcare i.v.: 6 mg/kg, în 20 minute, apoi menţinerea prin PEV continuă:

- nou-născuţi: 0,2 mg/kg/oră;
- 6 săptămâni – 6 luni: 0,5 mg/kg/oră;
- 6 luni – 1 an: 0,6-0,7 mg/kg/oră;
- 1-9 ani: 1-1,2 mg/kg/oră;
- 9-12 ani şi adulţi nefumători: 0,9 mg/kg/oră.

Dozele zilnice totale se pot administra şi intermitent, la 4-6 ore i.v. lent.

Anticolinergicele (exemplu bromura de ipratropiu-Atrovent) sunt disponibile în soluţii de nebulizare sau sun formă de spray/MDI. Soluţia de bromură de ipratropiu este compatibilă cu cea de salbutamol şi pot fi nebulizate simultan. Eficacitatea lor este controversată, bronhodilataţia realizată fiind de mică amploare. De aceea, utilizarea lor în crizele de astm este limitată la 2 situaţii:

a. Crizele severe, unde un efect bronhodilatator adiţional, oricât de mic, este de folos.

b. **Sunt de electie în tratamentul crizelor provocate de beta blocanţi**, unde, inhibând activitatea vagală, restabilesc echilibrul dintre tonusul

simpatic şi parasimpatic la un nivel mai jos. Cu excepţiile de mai sus, rămân o terapie opţională în crize.

Pacienţii cu simptome nocturne pot beneficia de anticolinergice, administrate seara la culcare, pentru a inhiba hipertonia vagală (fiziologică) nocturnă.

Principii generale de tratament cronic al astmului

Obiectivele tratamentului de durată al astmului sunt:

- prevenţia simptomelor cronice, de tip tuse şi dispnee nocturnă, matinală sau după efort;
- menţinerea unei funcţii pulmonare (aproape) normale;
- menţinerea unui nivel normal de activitate (efort şi alte activităţi fizice);
- prevenţia crizelor/exacerbărilor şi diminuarea internărilor de urgenţă;
- asigurarea farmacoterapiei optime, cu efecte adverse absente sau minimale.

MONITORIZARE ŞI REEVALUARE PERIODICĂ

Atât încadrarea astmului cronic ca treaptă de severitate, cât şi monitorizarea eficienţei tratamentului medicamentos impun consemnarea şi reevaluarea periodică a parametrilor:

- semne şi simptome de astm;
- monitorizarea funcţiei pulmonare: spirometrie şi peakflowmetrie;
- monitorizarea farmacoterapiei;
- calitatea vieţii;
- istoricul crizelor severe;
- satisfacţia pacientului /familiei.

MONITORIZAREA SEMNELOR ŞI SIMPTOMELOR DE ASTM

Copiii cu astm şi părinţii acestora trebuie educaţi pentru a **recunoaşte** semnele şi simptomele de astm; fiecare semn/simptom trebuie **notat într-un jurnal individual**, consemnând: felul manifestării, circumstanţele apariţiei (în răceli, după expunerea la alergeni/iritanţi, la efort), momentul apariţiei (ziua, noaptea, dimineaţa), eventual tratamentul administrat la domiciliu şi răspunsul la acesta. Notarea semnelor/simptomelor de astm este de o deosebită importanţă la copiii de vârstă mică, care nu pot efectua măsurători ale funcţiei pulmonare, acest mod constituind singurul mijloc de apreciere a severităţii astmului şi a răspunsului la terapie.

Foarte important de notat:

- simptome **diurne** de astm: wheezing, tuse, dispnee, dureri toracice;
- **treziri nocturne** ca urmare a unor simptome de astm;
- **manifestări matinale**, care nu se ameliorează la 15 minute de la inhalarea unui beta-mimetic cu acţiune rapidă.

Monitorizarea funcţiei pulmonare

Spirometria este indicată în următoarele situaţii:

1. la momentul diagnosticului;

2. după începerea tratamentului, când PEF şi simptomele s-au stabilizat, pentru a obiectiva atingerea unei funcţii pulmonare cvasinormale:
3. la minimum 1-2 ani după 2.

Peakflowmetria: este o metodă simplă, cantitativă şi reproductibilă de măsurare a existenţei şi severităţii obstrucţiei bronşice. Măsurarea PEF depinde de efortul depus de pacient la expirul forţat, de aceea sunt necesare repetate: demonstraţii, instructaje, verificări ale corectitudinii tehnicii. Monitorizarea PEF poate fi de ajutor în conducerea tratamentului în crize sau în evaluarea obstrucţiei bronşice în tratamentul de lungă durată. În ambele situaţii, PEF-ul obţinut de pacient poate fi raportat la valori de referinţă (în funcţie de înălţime, greutate, vârstă, sex), dar, **de elecţie**, trebuie raportate la **Valoarea Personală Maximă (VPM)**.

Tehnica de utilizare corectă a peakflowmetrului cuprinde 5 paşi:

1. se pune indicatorul pe poziţia 0 a scalei;
2. copilul va sufla stând în picioare;
3. inspir maxim;
4. piesa bucală se etanşează cu buzele formând un cerc complet în jurul ei; nu se introduce limba în aparat;
5. copilul va sufla cât de tare şi de repede poate.

Apariţia tusei sau a unei greşeli de tehnică înseamnă repetarea probei.

Se notează cea mai bună valoare din 3 încercări succesive.

Obţinerea VPM:

Valoarea Personală Maximă reprezintă cea mai bună valoare a PEF, obţinută într-un interval de 2-3 săptămâni, timp în care astmul este bine controlat, adică:

- pacientul este asimptomatic;
- declară că se simte bine.

Măsurătorile se vor realiza:

- pe o perioadă de 2-3 săptămâni;
- între orele 12-14;
- de fiecare dată după utilizarea (dacă este cazul) unui beta mimetic.

De notat că:

- la pacienţii cu simptome frecvente, pentru obţinerea VPM poate fi necesară o cură foarte scurtă de corticoizi sistemici;
- obţinerea VPM trebuie repetată la 6 luni pentru a surprinde modificările PEF datorate creşterii copilului sau progresiunii bolii;
- valorile prea mari se pot datora scuipatului sau tuşitului în aparat şi trebuie interpretate cu rezerve!

Astmul moderat şi sever impune monitorizarea PEF pe termen lung!

- măsurători de 2 ori pe zi: dimineaţa la trezire, înainte de a lua un bronhodilatator – atunci când este cazul, şi după-amiază, între orele 12-14;
  - în general, **PEF sub 80% din VPM** (măsurat înaintea eventualei folosiri a unui bronhodilatator) indică nevoia de **medicaţie adiţională**;
  - **PEF sub 50% din VPM înseamnă exacerbare severă;**
- pacientul va folosi acelaşi (tip de) peakflowmetru în monitorizare şi îl va aduce la spital în caz de criză severă; mărci diferite pot da valori semnificativ diferite!
  - când pacientul schimbă tipul de peakflowmetru, este necesară redefinirea VPM.

Astmul uşor intermitent şi uşor persistent poate necesita monitorizare PEF numai pe termen scurt, 2-3 săptămâni, în următoarele scopuri:

- stabilirea VPM;
- evaluarea răspunsului la modificările tratamentului de întreţinere;
- identificarea unor relaţii temporale între modificările PEF şi expunerea la alergeni/iritanţi (poate necesita mai multe măsurători zilnice).

Monitorizarea funcţiei pulmonare şi a semnelor/simptomelor permite clasificarea astmului cronic în grade diferite de severitate.

Reevaluarea copiilor cu astm trebuie să cuprindă şi câteva puncte cheie:

- absenţe şcolare datorate astmului;
- diminuarea activităţilor curente (acasă/la şcoală/activităţi recreative/efort fizic);
- perturbarea somnului.

Istoricul exacerbărilor de astm trebuie să cuprindă atât exacerbările detectate şi tratate la domiciliu (conform unui plan scris), cât şi pe cele identificate/tratate de alţi medici. De interes sunt frecvenţa, severitatea şi, dacă este posibil, identificarea cauzelor (infecţii virale sau alergeni?). În general:

- severitatea unui astm se poate aprecia după creşterea necesarului de corticoterapie sistemică;
- controlul slab al astmului după consumul de beta mimetice (> 1 flacon = 200 pufuri/lună, înseamnă control inadecvat).

Terapia farmacologică cronică a astmului

Astmul bronşic fiind predominant o boală inflamatorie cronică, medicaţia de control este în primul rând cea antiinflamatorie, la care se adaugă, la nevoie/în circumstanţe speciale, şi ale substanţe.

O serie de substanţe posedă activitate antiinflamatorie de interes în controlul astmului bronşic:

Monitorizarea calității vieții

Clasificarea severității astmului
Trăsături clinice prezente înaintea tratamentului*

	Simptome**	Simptome nocturne	Funcția pulmonară (raportată procentual la valoarea prezisă)
STEP 4 Sever Persistent	• Simptome continue • Limitarea activității fizice • Exacerbări frecvente	Frecvente	• FEV_1 sau PEF ≤60% • Variabilitatea PEF > 30%
STEP 3 Moderat	• Simptome zilnice • Utilizarea zilnică de $beta_2$ mimetic inhalator	> o dată/ săptămână	• FEV_1 sau PEF > 60%, < 80% • Variabilitatea PEF > 30%
Persistent	• Exacerbări care afectează activitatea curentă • Exacerbări ≥ 2 ori/spăt. care pot dura zile		
STEP 2 Ușor Persistent	• Simptome > 2 ori/săpt., dar < o dată/zi • Exacerbări care pot afecta activitatea curentă	> 2 ori/lună	• FEV_1 sau PEF ≥80% • Variabilitatea PEF 20-30%
STEP 1 Ușor Intermitent	• Simptome ≤ 2 ori/săpt. • Între exacerbări: asimptomatic și PEF normal • Exacerbări scurte (ore, zile) de intensitate variabilă	≤ 2 ori/lună	• FEV_1 sau PEF ≥80% • Variabilitatea PEF < 20%

* Prezența unui singur element dintr-o categorie de severitate este suficientă pentru a plasa pacientul în acea categorie de severitate. Pacientul trebuie situat în cel mai sever grad pe care i-l conferă o anumită caracteristică. Elementele de severitate din tabel se pot suprapune/combina, deoarece astmul este o boală cu mare variabilitate individuală. Clasificarea unui pacient se poate schimba în timp.

** Pacienții aflați în orice treaptă de severitate pot avea exacerbări ușoare, moderate sau severe. Unii copii cu astm ușor intermitent pot face crize amenințătoare de viață, separate de perioade mari de timp în care sunt asimptomatici și au funcție pulmonară normală.

După Expert Panel Report 2, Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma National Heart, Lung and Blood Institute, 1997.

1. **Corticosteroizii** (de elecție inhalatori) reprezintă cea mai puternică clasă de substanțe antiinflamatorii disponibile.
   - în astmul step 2, 3, 4, corticoizii inhalatori reprezintă cea mai eficientă metodă terapeutică;
   - introducerea precoce a corticoizilor inhalatori ameliorează controlul astmului, poate normaliza funcția pulmonară și preveni fenomenul de remodelare a căilor aeriene.

Efecte adverse locale

• *Candidoza bucală*: incidența poate fi scăzută prin spălarea gurii după inhalații, folosirea de spacere și administrarea într-un ritm de 2 doze/zi (față de regimuri mai frecvente).

• *Disfonia* apare la utilizatorii de doze înalte în perioadele de stres vocal; se recomandă repaus vocal, reducerea temporară a dozelor, folosirea spacerului.

• *Tusea și bronhospasmul reflexe*, pot fi prevenite prin inhalații mai lente, folosirea de spacere sau administrarea prealabilă a unui bronhodilatator rapid.

Efecte adverse sistemice:

• *Creșterea în înălțime:*
- reducerea ratei de creștere pare a fi dependentă de doză; pentru dozele moderate, efectul este posibil, nu și probabil; dozele înalte au un potențial mai mare de afectare a creșterii;
- trebuie însă avut în vedere că:
  1. rata creșterii este variabilă la copii, evaluările făcute nu au cuprins și înălțimea adultă finală atinsă;
  2. astmul sever, slab controlat, poate provoca retardul creșterii;
  3. utilizarea de corticoizi inhalatori la copiii cu astm sever afectează mult mai puțin creșterea decât o face corticoterapia sistemică;
  4. vasta majoritate a studiilor nu a arătat efecte negative asupra creșterii, raportate totuși la unele (puține) studii; folosirea dozei minimale și monitorizarea creșterii sunt de aceea necesare.

Din aceste motive, **beneficiile** corticosteroizilor inhalatori **depășesc riscurile potențiale**.

• *Osteoporoza:*
- dozele joase și medii de corticoizi inhalatori nu produc osteoporoză.
- dozele înalte pot provoca reducerea densității osoase; efectul se întâlnește însă adesea la pacienții cu corticoterapia cronică sistemică.

• *Varicela diseminată*. Cazuri de boală diseminată fatală au fost foarte rare la copiii cu astm sever persistent care au necesitat corticoterapie sistemică în doze imunosupresive. Nu s-a raporta nici un caz la utilizatorii de corticoterapie inhalatorie, chiar în doze mari.

Prevenție și tratament:
- Copiii care necesită cure frecvente de corticoterapie sistemică și care nu au avut boala trebuie vaccinați antivaricelă.

- Pacienții aflați în tratament cu doze imunosupresive: ≥ 2 mg/kg/zi de echivalent de prednison sau 20 mg prednison/zi mai mult de 1 lună, nu vor fi vaccinați decât după **minimum 1 lună de la întreruperea tratamentului**. Aceşti copii, dacă sunt *contacți de varicelă*, vor beneficia de *imunoglobuline specifice şi tratament oral cu aciclovir*. Dacă devin *simptomatici* vor primi *aciclovir intravenos*.
- Copiii care tocmai au terminat o cură scurtă de cortizon sistemic pot fi vaccinați fără întârziere.

• *Metabolismul glucozei şi riscul de apariție a cataractei* nu par a fi nfluențate de corticoizii inhalatori.

• *Funcția axei hipotalamo-pituitare* pare a nu fi afectată în terapia nhalatorie la doze mici şi medii; rezultatele sunt controversate.

Cromoglicatul de sodiu şi Nedocromilul

Ambele substanțe posedă activitate antiinflamatorie moderată, cționează blocând canalele de calciu, modulează eliberarea mediatorilor himici din mastocite şi eozinofile, inhibă reacția alergică imediată şi e cea de durată. Nedocromilul este mai potent decât cromoglicatul. vantaje:

- previn bronhospasmul indus de efort şi de expunerea la alergeni;
- sunt practic lipsite de efecte adverse;
- raportul avantajos risc/beneficii îi recomandă drept prima alegere pentru copii cu astm uşor persistent (step 2).

Beta 2 agonişti cu acțiune de lungă durată

Salmeterol, Formoterol

Mecanismul de acțiune este încă puțin cunoscut; ipoteza care are n oarecare suport experimental este cea a modelului microcinetic de fuzie în plasmalemă, după care substanțele lipofilice (cum sunt şi rmoterolul şi salmeterolul) interacționează cu lipidele membranare, onstituindu-se un depozit, din care se vor elibera lent. Se explică astfel urata lungă de acțiune a acestora; formoterolul este prezent şi în faza oasă, care îi permite să difuzeze rapid la beta receptor, explicându-se tfel debutul rapid al acțiunii.

Formoterolul are o afinitate mai mare decât salmeterolul pentru ta 2 receptori, la fel şi eficacitatea este superioară, fiind un beta 2 onist, în timp ce salmeterolul este un agonist parțial/antagonist parțial de aceea, salmeterolul scade activitatea salbutamolului.

Debutul şi durata acțiunii:

- formoterolul are debut rapid – la 3 minute, efect maxim la 30-60 minute după inhalare, având un profil similar cu beta agoniştii de scurtă durată – Salbutamolul.
- salmeterolul inhalator are un debut mai lent – cu un efect semnificativ la 10-20 minute.

Durata bronhodilatației este, pentru ambele substanțe, de cca. 12 (mai lungă pentru formoterol).

Datorită acțiunii mai lente şi caracterului de agonist parțial, Salmeterolul este **contraindicat în exacerbări** (inclusiv cele de tip AIE), iar toți copiii care îl primesc regulat trebuie să aibă la îndemână bronhodilatatoare rapide.

Efectele adverse (profilul de siguranță) sunt similare – inclusiv ca durată – cu cele ale bronhodilatatoarelor rapide; cazurile raportate în anii anteriori de apariție a crizelor severe, unele cu sfârşit letal, nu se datoresc, cum s-a crezut, „toxicității" acestor substanțe, având următoarea explicație:

- copiii/părinții acestora adesea preferă să-şi administreze beta agoniştii/pufuri față de corticoizii inhalatori – la care nu percep nici un beneficiu imediat;
- astfel, pacienții se vor simți subiectiv mai bine după bronhodilatatoare (lente sau rapide) şi vor neglija terapia antiinflamatorie cronică, pe care o percep ca nefiind necesară.

Rezultatul este ameliorarea simptomatologiei – prin bronhodilatație, şi accentuarea inflamației cronice, deci a hiperreactivității bronşice – prin neglijarea medicației antiinflamatorii, cu risc de crize amenințătoare de viață.

De aceea, toți copiii care primesc, regulat sau profilactic beta agonişti cu durată lungă de acțiune, obligatoriu vor beneficia de medicație antiinflamatorie cronică!

Concluzii

Beta mimeticele cu acțiune de lungă durată au următoarele indicații:

- controlul simptomelor nocturne: 1-2 pufuri administrate seara la culcare;
- profilactic: în astmul indus de efort – conferă protecție pentru 12 ore;
- *terapie adițională*, în astmul step 2, 3, 4, permițând scăderea dozelor de corticoizi inhalatori.

Metilxantinele: preparatele cu acțiune lentă slow release pot fi folosite în controlul/prevenția simptomelor nocturne.

Agenții modificatori de leucotriene. *Rolul leucotrienelor în astm.* leucotrienele (LT) sunt mediatori lipidici proveniți din metabolismul acidului arahidonic, obținuți pe calea enzimatică a 5 lipooxigenazei (5-LO). Există 2 clase de LT: dixidroxi-LT (LTB_4) şi cisteinil-LT (cis-LT): LTC_4, LTD_4, LTE_4. LT sunt responsabile de răspunsul biologic atribuit anterior substanței lente reactive a anafilaxiei (SRS-A, slow reacting substance of anaphylaxis).

LTB_4 este sintetizată în neutrofilele circulante şi macrofagele alveolare, şi are proprietăți chemotactice pentru neutrofile şi alte leucocite. Cis-LT sunt produse mai ales în eozinofile şi mastocite, determinând atât răspunsul alergic rapid, cât şi pe cel tardiv (vezi capitolul Anafilaxia, Şocul anafilactic). Cis-LT produc:

- bronhoconstricție (efect de 1 000 de ori mai puternic decât al histaminei);
- creşterea permeabilității vasculare şi a secreției de mucus.

LT îşi exercită efectele prin intermediul unor receptori specifici: BLT pentru LTB_4, şi cis-LT_1 pentru cis-LT (semnificația biologică a celui de-al doilea tip de receptor –cis-LT_2 – este necunoscută). Măsurarea nivelului de cis-LT este adesea dificilă: în studii se foloseşte determinarea cantitativă în lavajul bronhoalveolar, după provocarea cu alergeni; măsurarea nivelelor plasmatice este de asemenea dificilă, de aceea, de elecție se măsoară concentrația urinară a LTE_4, produsul lor de degradare, care este un marker constant al sintezei de LT.

Observațiile din mai multe studii au permis două constatări principale:

1. Creşterea LTE_4 în urină, în mod constant, în timpul răspunsului alergic rapid, şi inconstant în răspunsul alergic tardiv.
2. La 6 copii în criză severă de astm (PEF < 40% din VPM), s-au măsurat nivelele plasmatice şi urinare ale LT; recoltarea inițială s-a făcut după administrarea de salbutamol şi înaintea administrării de corticoizi şi/sau teofilină; LTB_4 era crescută de 4-5 ori față de un lot martor; LTC_4 şi LTD_4 nu au fost detectabile în plasmă, dar LTE_4 serică şi urinară au fost semnificativ crescute. Repetarea măsurătorilor după 1 lună, când PEF crescuse la 76-81% din VPM şi administrarea de corticoizi sau teofilină fusese întreruptă de minim 14 zile, a arătat că valorile LT nu au scăzut, sugerând **rolul cis-LT în perpetuarea procesului inflamator din astm.**

Actualmente sunt în uz două clase de agenți modificatori de leucotriene:

1. Inhibitorii de 5-lipooxigenază şi de proteină activatoare a 5-LO: Zileuton a produs, inconstant şi tanzitoriu, creşterea transaminazelor; de aceea, se recomandă măsurarea nivelelor TGO şi TGP înainte de începerea tratamentului, lunar în primele 3 luni, la 2-3 luni în primul an şi apoi periodic. Administrarea este orală, de 4 ori pe zi.
2. Blocanții/antagoniştii receptorilor de leucotriene: zafirlukast (administrate de 2 ori/zi) şi montelukast (administrare unică/zi), au dovedit eficacitate în combaterea răspunsului alergic rapid şi tardiv, şi lipsa efectelor adverse semnificative.

• Au fost raportate mai multe cazuri de sindrom Churg Strauss (SCS), o vasculită alergică granulomatoasă, la pacienții care foloseau Zafirlukast şi Montelukast; totuşi incidența acestui sindrom la pacienții astmatici tratați cu blocanți ai receptorilor de leucotriene este similară cu cea de la pacienții astmatici care nu primesc acest tratament; efectul pare mai degrabă a se datora reducerii dozelor de corticoizi după începerea tratamentului cu zafirlukast, care a dus la „demascarea" bolii de bază;

actualmente nu s-a raportat nici un caz de SCS la astmaticii cu boală uşoară-moderată, care nu foloseau corticoizi.

Avantaje: – complianță mare, prin administrare orală, în prize rare/unică în 24 de ore, foarte important la copiii mai mari sau adolescenți, adesea jenați să folosească dispozitive de inhalare în public (ex. la şcoală).

- rezultate bune la majoritatea copiilor cu astm indus de efort, există totuşi pacienți la care protecția este suboptimală;
- pot fi folosite în toate treptele de severitate ale astmului, ca monoterapie în astmul uşor persistent sau ca terapie adițională pentru step 2, 3 şi 4, permițând reducerea dozei de corticoizi inhalatori sau sistemici.
- NU reprezintă un substitut al corticoizilor inhalatori, ci o terapie complementară acestora.

Pe lângă medicația de lungă durată (substanțe de tip controller) expusă mai sus, substanțe cu acțiune rapidă/quick relief medication pot fi folosite în anumite circumstanțe.

Bronhodilatatoare rapide ($beta_2$ mimetice):

- la nevoie, pentru simptome acute;
- **preventiv** pentru astmul indus de efort sau înainte de expunerea la alergeni/iritanți, aer rece.

Anticolinergice (ipratropium bromide):

- în simptomele acute, ca alternativă la pacienții care nu tolerează simpatomimeticele inhalatorii;
- prevenția simptomelor nocturne (inhibă hipertonia vagală fiziologică nocturnă).

Tratamentul medicamentos al astmului cronic

Obținerea controlului în astm. Există 2 variante:

1. *Step down*: la debut, se începe cu medicație de nivel mai înalt față de treapta de severitate a pacientului, pentru a obține un control rapid. Aceasta se poate realiza printr-o cură scurtă de corticoizi sistemici împreună cu corticoterapie inhalatorie sau cu corticoterapie inhalatorie în doză medie-înaltă. O dată ce s-a obținut controlul, medicația este scăzută gradual.

2. *Step up*: se începe cu medicație conform terapiei de severitate în care se încadrează pacientul la momentul evaluării, apoi creşte medicația gradual dacă nu se obține controlul bolii.

Varianta step down, mai agresivă, de obținere a controlului rapid prin medicație susținută, **este preferată de majoritatea experților** în domeniu.

Controlul bolii înseamnă:

- PEF constant mai mare decât 80% din VPM;
- variabilitatea PEF < 10-20% (între valoarea matinală şi cea din cursul după-amiezii);
- simptome minimale;

REGULI GENERALE DE TRATAMENT CRONIC AL ASTMULUI LA ADULȚI ȘI COPII PESTE 5 ANI

STEP 4 sever persistent	**Medicație zilnică** • Antiinflamatorie: corticoizi inhalatori (doză înaltă) SI • bronhodilatoare de acțiune lungă: ß$_2$ agonist inhalator de durată, sau teofilina slow release, sau ß$_2$ agonist de durată tablete • corticoizi tablete sau sirop pe termen lung (2 mg/kg/zi), max. 60 mg/zi.	• bronhodilat. rapide: β_2 agonist inhalator la nevoie • intensitatea trat. depinde de severitatea exacerbării, vezi trat. crizei. • folosirea β_2 agonist inhalator în fiecare zi, sau consum crescut > 1 flacon/lună, indică nevoia de terapie adițională de control.
STEP 3 moderat persistent	**Medicație zilnică** • Fie: antiinflamatorii: corticoizi inhalatori (doză medie) **sau corticoizi inhalatori (doză joasă-medie) + bronhodilatator de durată**, mai ales pentru simptome nocturne: β_2 agonist inhalator de durată, sau teofilina slow release, sau ß$_2$ agonist de durată tablete • **La nevoie**: antiinflamatorii: corticoizi inhalatori (doză medie-înaltă) și bronhodilat. de durată, mai ales pentru simptome nocturne: ß$_2$ agonist inhalator de durată, sau teofilina slow release, sau ß$_2$ agonist de durată tablete.	• bronhodilat. rapide: β_2 agonist inhalator la nevoie • intensitatea trat. depinde de severitatea exacerbării, vezi trat. crizei. • folosirea β_2 agonist inhalator în fiecare zi, sau consum crescut > 1 flacon/lună, indică nevoia de terapie adițională de control.
TEP 2 ușor persistent	**Medicație zilnică**, una din: • Antiinflamatorii: corticoizi inhalatori (doză joasă) **sau** cromolin/nedocromil • Inhibitori ai receptorilor de leucotriene-sodium montelukast • teofilina retard, concentrații serice 5-15 mcg/mL.	• bronhodilat. rapide: β_2 agonist inhalator la nevoie • intensitatea trat. depinde de severitatea exacerbării, vezi trat. crizei. • folosirea β_2 agonist inhalator în fiecare zi, sau consum crescut > 1 flacon/lună, indică nevoia de terapie adițională de control.
TEP 1 ușor intermitent	• Nu se administrează tratament cronic	• bronhodilat. rapide: β_2 agonist inhalator la nevoie • intensitatea trat. depinde de severitatea exacerbării, vezi trat. crizei. • folosirea β_2 agonist inhalator mai ales de 2 ori pe săptămână poate indica nevoia de a începe tratamentul cronic.

odificat după Expert Panel Report 2, Guidelines for Diagnosis and Manage-ent of Asthma, National Heart, Blood and Lung Institute.

NB:

• **Această abordare gradată reprezintă indicații generale; prescripțiile din fiecare treaptă de severitate nu sunt obligatorii. Astmul este o boală cu mare variabilitate; medicul trebuie să adapteze tratamentul conform răspunsului individual al pacientului.**

• Controlul bolii trebuie obținut cât mai repede; medicația este apoi scăzută la doza minimă care să mențină controlul. Controlul se poate câștiga începând tratamentul conform treptei de severitate sau cu o medicație mai puternică (de exemplu cu o cură scurtă de corticoizi sistemici sau cu corticoizi inhalatori în doză înaltă).

• O cură de „salvare" de corticoizi sistemici poate fi necesară în orice moment, în orice step.

• Unii copii cu astm ușor intermitent pot prezenta crize amenințătoare de viață separate de perioade lungi de timp, asimptomatice și cu funcție pulmonară normală. Astfel de exacerbări sunt de obicei provocate de infecții respiratorii și necesită corticoterapie sistemică pe termen scurt.

• Controlul factorilor precipitanți/favorizanți este necesar în toate treptele de severitate.

• Trimiterea la specialist se impune când există dificultăți în menținerea controlului sau copilul se încadrează în step 3 sau 4.

1 mcg = 1μg = 1 microgram.

Dozele de corticoizi inhalatori

Substanță activă	Doză joasă	Doză medie	Doză înaltă	Interval
Beclometazone dipropionat	84-336 mcg	336-672 mcg	> 672 mcg	8 ore
Budesonide Turbuhaler	100-200 mcg	200-400 mcg	> 400 mcg	12 ore
Flunisolide	500-750 mcg	1000-1250 mcg	> 1250 mcg	6-8 ore
Fluticasone	88-176 mcg	176-440 mcg	> 440 mcg	12 ore
Triamcinolone	400-800 mcg	800-1200 mcg	> 1200 mcg	8-12 ore

NB:

• Doza adecvată este cea la care se obține răspunsul optim.

• Unele doze pot depăși pe cele din prospectele producătorului.

– consum minim de beta mimetice inhalatorii;
– absența simptomelor nocturne;
– activitate curentă neinfluențată.

Dacă nu se obține controlul cu tratamentul inițial în prima lună, atunci măsurile farmacologice și, uneori, și diagnosticul, trebuie re-evaluate.

Dozele uzuale ale medicației de tip controller

Cromolyn și Nedocromil			
Cromolyn	MDI 1 mg/puf	1-2 pufări x 3-4/zi	1 doză înainte de efort sau expunere la alergeni oferă profilaxie pentru 1-2 ore
	Soluție nebulizare 2 mg/fiolă	1 fiolă x 3-4 zi	
Nedocromil	MDI 1,75 mg/puf	1-2 pufuri x 3-4/zi	Idem ca la cromoglicat
Ketotifen	Sirop a 1mg/5 ml	0,5 mg x 2/zi, < 3 ani	Beneficiul se apreciază după 8-12 săptămâni
Salmeterol	MDI 21 mcg/puf	1 mg x 2/zi, > 3 ani	Se poate utiliza 1 doză, adm. seara în caz de simptome nocturne
Salbutamol slow release (cu eliberare lentă)	DPI 50 mcg/cps. tablete a 4 mg capsule, sirop capsule cu eliberare lentă < 1 an	1-2 pufuri x 2/zi 1 cps. x 2/zi 0,3-0,6 mg/kg/zi maxim 8 mg/zi	Nu se vor utiliza pentru simptome acute sau în exacerbări
Metilxantine			
Teofilina	tablete a 20 mg	Doza start 10 mg/kg/zi	Concentrația serică trebuie menținută între: 5-15 cg/ml
Agenți modificatori de leucotriene		0,2 x (vârstă în săptămâni) + 5 = mg/kg/zi	Nivelul seric trebuie monitorizat din cauza marilor variații metabolice individuale
Zafirlukast	tb. masticabile a 5 mg	> 1 an: 16 mg/kg/zi	Prezintă numeroase interacțiuni medicamentoase
Montelukast (singulair)	tb. masticabile a 4 mg	40 mg/zi, 1 tb. x 2/zi	Administrarea în timpul meselor scade biodisponibilitatea; a se lua cu minim 1 h înainte sau 2 h după mese
Zileuton	tb. filmate a 10 mg	2-5 ani: 4 mg/zi doză unică 6-14 ani: 5 mg/zi, doză unică	
	tb.a 300 mg	≥ 15 ani: 10 mg/zi	Doza unică, administrată seara la culcare. Zb.
	tb. a 600 mg	240 mg/zi, divizat în 4 prize (la 6 h)	de 4 și 5 mg conține aspartam 0,674 respectiv 0,842 mg – **atenție în caz de fenilcetonurie!** Necesită monitorizarea enzimelor hepatice (TGO, TGP).

Menținerea controlului în astm

După obținerea controlului și menținerea timp de câteva săptămâni/ luni, se poate trece la reducerea gradată a medicației-step down, pentru a identifica dozele minime necesare pentru a menține controlul.

Dozele de corticoizi inhalatori pot fi **reduse cu 25% la fiecare 2-3 luni**, până la cea mai joasă doză posibilă care permite controlul. În general, cele mai noi medicamente adăugate în tratament sunt primele care se reduc.

Cei mai mulți pacienți cu astm persistent vor avea nevoie de medicație antiinflamatorie zilnică.

Reevaluări periodice sunt obligatorii, la intervale de 1-6 luni.

Expert Panel recomandă trimiterea la un specialist în următoarele situații:

- dificultăți în atingerea sau menținerea controlului;
- când se ia în considerare imunoterapia;
- copiii încadrați în step 4 (sugarii și preșcolarii din step 3 și 4).

Astm ușor intermitent STEP 1

Nu necesită medicație cronică/zilnică.

Beta$_2$ agoniștii inhalatori vor fi administrați numai la nevoie, în caz de apariție a simptomelor.

Utilizare de bronhodilatatoare rapide mai des de 2 ori/ săptămână (**cu excepția** exacerbărilor produse de infecții respiratorii virale și a Astmului Indus de Efort-AIE), impune trecerea pacientului și a medicației în STEP 2.

Copiii cu AIE pot beneficia de administrare preventivă de beta$_2$ agoniști inhalatori, cromolin, nedocromil, administrate cu 10-15 minute înainte de efort/expunere la alergeni; efectul profilactic durează 1-2 ore.

În caz de exacerbare produsă de infecții respiratorii:

- simptome ușoare: beta$_2$ agoniști inhalatori, repetați la 4-6 ore, timp de 24-48 de ore. Dacă acest tratament devine necesar la intervale mai mici de 6 săptămâni, se impune step-up-tratament cronic;
- simptome moderate-severe sau istoric de exacerbări severe impun asocierea și a unei cure scurte de corticoizi sistemici.

ASTMUL PERSISTENT

Copiii cu astm persistent, fie el ușor, moderat sau sever, trebuie să primească **medicație zilnică/tratament cronic**. Cele mai eficiente medicamente de tip controller sunt cele care posedă acțiune antiinflamatorie, astfel diminuând inflamația cronică și hiperreactivitatea bronșică.

Astm persistent STEP 2

Medicația antiinflamatorie cronică din această treaptă de severitate poate fi oricare din următoarele:

- corticoizi inhalatori în doză joasă;
- cromolin sau nedocromil; la copiii de vârstă mică aceasta reprezintă **prima alegere** în step 2 datorită lipsei efectelor adverse;

– preparatele retard de teofilină sunt o alternativă, dar nu ca primă alegere deoarece efectul antiinflamator este modest; teofilina rămâne ca opțiune la copiii care nu tolerează terapia inhalatorie sau pentru familiile cu venituri modeste;
– agenții modificatori de leucotriene, fie inhibitorii 5-lipooxigenazei (zileutron) sau blocanții receptorilor de leucotriene (sodium montelukast- Singulair) au eficacitate comparabilă cu corticoizii inhalatori, având avantajul complianței maxime; protejează și împotriva AIE; dezavantaj: prețul.

Bronhodilatatoarele rapide – trebuie să fie disponibile și se vor administra numai la nevoie (pentru dozaj, vezi schema pentru exacerbări).

Astm persistent moderat STEP 3

De obicei impune trimiterea/colaborarea cu un specialist. Există cel puțin trei variante de inițiere a tratamentului:

• Corticoizi inhalatori în doză medie SAU

• Adăugarea unui bronhodilatator de durată la corticoizi inhalatori în doză joasă-medie. Această variantă este de luat în considerare mai ales la copiii care au simptome nocturne. Bronhodilatatoarele retard pot fi beta$_2$ agoniști (salmeterol), salbutamol tablete slow release sau teofilina slow release. **Atenție! Beta$_2$ agoniștii retard nu trebuie folosiți în exacerbări!** SAU

• Obținerea controlului cu corticoizi inhalatori în doză medie, apoi se scade doza (dar tot în intervalul joasă-medie) și se adaugă nedocromil. Schema este costisitoare.

Dacă astmul nu este bine controlat cu variantele inițiale de medicație step 3, se recomandă terapie adițională.

• Se creşte doza zilnică de coticoizi inhalatori până în domeniul doză înaltă ŞI

• Se adaugă un bronhodilatator retard/de durată.

Astmul persistent sever STEP 4

Pacienții al căror astm nu este controlat de combinația: corticoizi inhalatori în doză înaltă și bronhodilatatoare retard, vor avea nevoie și de corticoizi sistemici pe cale orală, administrați pe termen lung.

• Se va utiliza cea mai mică doză posibilă; administrarea va fi o dată pe zi, sau o dată la 2 zile.

• Efectele adverse ale corticoizilor sistemici impun monitorizare atentă.

• O dată controlul obținut, se încearcă eliminarea treptată a corticoizilor sistemici; doze înalte de corticoizi inhalatori sunt preferabile, având efecte adverse mai reduse.

• Copiii cu step 4 vor avea tratamentul condus de specialist.

Astmul la sugari și copiii mici (< 5 ani) – particularități

Recomandări cheie

• Diagnosticul astmului la sugari poate fi dificil, totuși principalele probleme sunt **subdiagnosticarea și subtratarea** acestor copii. Un

trial terapeutic de bronhodilatatoare inhalatorii și medicație antiinflamatorie poate fi edificator.

• De obicei, sugarii și preșcolarii care necesită în mod constant tratament simptomatic **mai des de 2 ori pe săptămână** trebuie să primească **medicație antiinflamatorie zilnică.**

• Tratamentul zilnic se începe de obicei cu **nedocromil sau cromoglicat**, datorită profilului de siguranță al acestor droguri. Alternativă: Ketotifen (Zaditen), inhibitor al degranulării mastocitare, are avantajul complianței, fiind prezentat și sub formă de sirop; după unii autori, poate fi folosit ca primă intenție în tratamentul cronic al sugarilor/copiilor mici cu astm persistent ușor, la care administrarea inhalatorie de nedocromil este dificil de realizat.

• Răspunsul la tratament se monitorizează atent. După obținerea controlului, se încearcă step down-reducerea medicației.

• Dacă nu se obține răspunsul scontat la medicația administrată corect, se schimbă schema terapeutică sau se iau în considerare diagnostice diferențiale.

NB! La această vârstă, în lipsa posibilității de testare a funcției pulmonare, anamneza este principala metodă de diagnostic, împreună cu proba terapeutică la medicația antiastmatică.

• Exacerbările sunt produse cel mai adesea de infecții virale respiratorii. Se vor administra beta mimetice inhalatorii în funcție de severitate/ răspuns, spațiate apoi la 4-6 ore, în general nu mai mult de 24 de ore.

• La aceasta se **adaugă și corticosteroizi sistemici, de la debutul afecțiunii respiratorii, dacă:**

1. simptomele sunt severe;
2. există istoric de exacerbări severe.

CIRCUMSTANȚE PARTICULARE

Astmul – varianta tuse nocturnă

Se întâlnește mai ales la copiii mici; examinările din timpul zilei sunt cel mai adesea normale; tusea predominant nocturnă poate fi singurul simptom. Metode diagnostice:

– spirometria (la copiii mai mari de 5-6 ani);
– demonstrarea variabilității PEF între valorile matinale și de după-amiază;
– la copiii mici, care nu pot colabora la spirometrie/peakflowmetrie, **probe terapeutice** cu bronhodilatatoare sau antiinflamatorii pot fi utile în stabilirea diagnosticului.

Tratamentul cronic se face conform treptei de severitate în care se încadrează cazul.

Pentru controlul simptomelor nocturne pot fi utilizate:

• anticolinergicele (bromura de ipratropiu), administrate seara, inhibă hipertonia vagală din timpul nopții;

• $beta_2$ agoniştii cu acţiune lungă (Salmeterol);
• teofilina retard.

Astmul indus de efort

AIE poate apărea la orice copil astmatic, efortul fizic fiind uneori singurul precipitant al simptomelor. Mecanism: pierderi de căldură şi apă din plămâni, datorită hiperventilaţiei cu aer rece şi mai uscat decât cel din arborele bronşic. Pacienţii cu AIE trebuie monitorizaţi (măsurători zilnice ale PEF), deoarece apariţia bronhospasmului la efort este un marker care arată controlul neadecvat al bolii la cei care primesc tratament cronic. De obicei, anamneza precizează diagnosticul, în caz de dubiu, se practică proba de provocare la efort. Se foloseşte un covor rulant/ bicicletă ergometrică, la o viteză de rulare care să inducă creşterea alurii ventriculare cu > 60% din valorile normale pentru vârstă, timp de 4-6 minute. Scăderea FEV_1 sau PEF cu ≥ 15% faţă de valorile de repaus (se efectuează spirometrie înainte şi după încetarea efortului, la intervale de 5-10 minute, timp de 60 de minute), este compatibilă cu AIE.

Mijloace de control

• Încadrarea şi tratarea corectă a astmului conform treptei de severitate vor reduce hiprreactivitatea bronşică şi vor diminua frecvenţa şi severitatea atacurilor la efort;

În ultimii ani, numeroase studii indică eficacitatea deosebită a tratamentului cronic cu Singulair (sodium montelukast) în prevenţia AIE;

• *$Beta_2$ agoniştii administraţi preventiv, au rată de succes în > 80% din cazuri.* Beta mimeticele inhalatorii cu acţiune rapidă trebuie administrate imediat înaintea efectuării efortului fizic şi conferă protecţie pentru 2-3 ore. Salmeterolul oferă protecţie pentru 12 ore.

• *Cromolin şi Nedocromil, administrate înaintea efortului fizic, conferă de asemenea protecţie.*

• O perioadă mai lungă de încălzire înaintea angajării în activităţi sportive/fizice.

Obiectivul tratamentului: AIE nu trebuie să limiteze în nici un fel implicarea copilului în activităţi fizice susţinute.

Intervenţiile chirurgicale

Copiii astmatici sunt la risc în timpul şi după efectuarea intervenţiei chirurgicale; intubaţia/contactul căilor respiratorii cu latexul, hipoxemia, stresul operator, pot induce/agrava bronhoconstricţia.

Înaintea operaţiei chirurgicale:

• reevaluarea atentă a copilului, a medicaţiei folosite (mai ales a corticoizilor sistemici, > 2 săptămâni în ultimele 6 luni), măsurarea funcţiei pulmonare;

– se încearcă ameliorarea funcţiei pulmonare până la VPM; aceasta poate necesita o cură scurtă de corticosteroizi sistemici;

• copiii care au primit corticoizi sistemici în ultimele 6 luni, vor primi 100 mg hidrocortizon i.v. la 8 ore, în perioada intervenţiei chirurgicale, apoi se reduce progresiv doza în 24-48 de ore.

CONTROLUL FACTORILOR PRECIPITANŢI:

ALERGENI/SUBSTANŢE IRITANTE

Este necesar în orice treaptă de severitate.

• *Alergenii inhalatori*: esenţială este reducerea expunerii copiilor la aceştia.

• *Alergeni de origine animală*: toate mamiferele şi păsările, prin salivă, urină, fecale, mătreaţă, pot produce reacţii alergice.

Acţiuni esenţiale:

– îndepărtarea animalelor şi a produselor din pene din casă;
– menţinerea animalelor în afara dormitorului copilului;
– neutilizarea mobilelor căptuşite şi a covoarelor în casă;
– spălarea săptămânală a animalului de casă.

• *Acarienii prafului de casă* depind de umiditatea atmosferică şi mătreaţa umană pentru supravieţuire. Cele mai înalte nivele se găsesc în saltele, perne, lenjeria de pat, pături, covoare, mobile căptuşite, jucării pluşate şi cârpele de şters praful. Cea mai importantă sursă de acarieni este însuşi patul copilului. Acţiuni esenţiale:

– învelirea saltelei de pat cu materiale impermeabile la alergeni;
– spălarea săptămânală a pernelor şi folosirea de feţe de pernă din materiale impermeabile la alergeni;
– spălarea săptămânală a lenjeriei de pat a copilului, folosind apă fiartă;
– spălarea săptămânală a jucăriilor de pluş.

De dorit: îndepărtarea covoarelor din casă sau din camera copilului, reducerea umidităţii la < 50%, aspirarea de minim 2 ori/săptămână a covoarelor; copilul nu trebuie să stea în cameră în timpul şi imediat după folosirea aspiratorului!

Gândacii de casă reprezintă o altă sursă de alergeni. Control: măsuri de curăţenie, se vor prefera otrăvuri granule, acidul boric, faţă de insecticidele spray care pot irita copiii astmatici.

Imunoterapia – densensibilizarea la alergeni poate fi luată în considerare în următoarele situaţii:

1. când există dovada clară a existenţei unei relaţii clare între apariţia simptomelor şi expunerea la un alergen (care nu poate fi evitat/eliminat);
2. simptomele apar tot timpul anului sau pe perioade îndelungate;
3. simptomatologia este greu de controlat cu tratamentul farmacologic.

În mod clasic, durata imunoterapiei este de 3-5 ani.

Substanţe iritante

– *Fumul de ţigară* este principalul factor iritant din casă şi poate precipita apariţia simptomelor la copii şi adulţi. Fumatul matern este factor de risc pentru apariţia astmului bronşic infantil.

– *Poluarea*. Copiii cu astm trebuie să evite activitatea fizică în afara casei la orele de vârf ale circulației auto, ca și expunerea la fumul rezultat din arderea de petrol, gaz, lemne, și la substanțe odorizante.

Alți factori care pot influența severitatea astmului

Rinita/Sinuzita. Copiii cu astm persistent (step 2, 3, 4) care au rinită cronică vor primi corticoizi intranazal. Administrarea acestora reduce secreția, inflamația și obstrucția nazală și diminuează hiperreactivitatea bronșică. Soluțiile nazale cu antihistaminice reduc inflamația nazală, dar au un efect protectiv pentru căile aeriene inferioare. Cromolinul administrat intranazal reduce simptomele de astm la cei cu alergie la polenuri.

Copiii astmatici asociază adesea rinita/sinuzita alergică, perenială sau sezonieră; se suspectează *sinuzita bacteriană* când este prezentă *febra* pe lângă modificările Rx și simptome; în acest caz se impun *antibioterapie și drenaj*.

Refluxul gastrointestinal se suspectează când simptomele apar/se înrăutățesc după mese, în caz de pirozis sau senzație de arsură, în special la cei cu simptome nocturne. Măsuri:

– se evită alimentele și băuturile cu 3 ore înainte de culcare; ridicarea capului patului cu 15-20 cm;

– terapie antireflux.

Beta blocantele neselective, inclusiv preparatele oftalmologice, pot provoca bronhoconstricție.

Copiii astmatici vor fi **vaccinați antigripal anual!**

Sensibilitatea la sulfiți este evidentă la apariția simptomelor de astm asociată cu consumul de alimente sau băuturi care conțin concentrații mari de sulfiți (agenți conservanți): cartofi procesați, creveți, fructe uscate, bere, vin.

Aspirina și AINS pot induce bronhoconstricția la o minoritatea de pacienți.

6.6. BRONHOPNEUMONIA (M. Craiu)

Definiție

Este o afecțiune acută infecțioasă a căilor aeriene inferioare în care, iături de procesul alveolitic și perialveolitic (evocator pentru un proces neumonic), este prezentă și o componentă bronșitică (exsudat purulent în bronșii).

Termenul de bronhopneumonie tinde să fie abandonat în terminologia ctuală, în special în tratatele de limbă engleză, unde sunt prezentate fecțiile respiratorii după criterii etiologice și nu după criterii „topografice". fecțiile respiratorii ale căilor aeriene inferioare, deci și bronhopneumonia, unt expuse unitar (în alte tratate pediatrice), fiind detaliate doar

particularitățile clinice, etiologice și terapeutice ale diverselor grupe de vârstă.

În practica pediatrică din România s-a folosit termenul de bronhopneumonie pentru a puncta diferențele clinice și evolutive față de pneumonia adultului, care, în general, este „localizată" la nivel lobar sau segmentar. Din nefericire, utilizarea improprie a termenului, în special în rețeaua primară pediatrică, a generat confuzii, astfel încât, de multe ori, se etichetează ca bronhopneumonie o afecțiune „banală" a căilor respiratorii, doar pe existența componentei bronșice (raluri subcrepitante, tuse frecventă, chinuitoare, expectorație), în absența componentei pneumonice (modificări ale transmiterii murmurului vezicular, bronhofonie, raluri crepitante, dispnee, tahipnee etc.), în special la copiii ce prezintă febră înaltă sau la cei cu alterare marcată a stării generale.

Patogenie

Bronhopneumonia apare la sugarii sau copiii cu diverse deficite ale mecanismelor de apărare antiinfecțioasă: distrofie, prematuritate, rahitism, boli anergizante (rujeolă, gripă, tuse convulsivă, infecție HIV), neutropenie (neutropenie indusă „iatrogen": terapie citostatică, corticoizi, iradiere, medicație aplaziantă cum ar fi cloramfenicolul, sărurile de aur; neutropenia din malignități ce invadează măduva – leucoze, neuroblastom, limfoame, histiocitoză X; neutropenie cu alt mecanism – neutropenia ciclică), anomalii ale mecanismelor de clearance mucociliar (sindromul cililor imobili, mucoviscidoza), alterarea structurii surfactantului (aspirație de lichid amniotic sau meconiu la nou-născut, aspirație sau înghițire de hidrocarburi, înecul). De cele mai multe ori, bronhopneumonia este precedată de o afecțiune virală aparent „banală", care, prin efectul citopatic asupra epiteliului ciliat respirator, „deschide poarta" pentru proliferarea bacteriană.

Etiologie

Etiologia proceselor pneumonice este în strânsă corelație cu vârsta copilului:

1. **la nou-născut** el mai frecvent sunt „incriminați" *Streptococcus B, Escherichia coli*, alți bacili gram negativi, *Staphilococcus aureus* (la acest grup de vârstă, cel mai frecvent ca infecție nosocomială), *Chlamidia trachomatis* (după Stagno, 1981).
2. **între 1 și 5 ani** în prim plan se află etiologie virală (virusul sincițial respirator, virusurile paragripale și gripale, adenovirusurile) și, mai rar, etiologia bacteriană (fiind „responsabilă" de 30% din pneumoniile acestui grup de vârstă): pneumococul (*Streptoccus pneumoniae*), *Haemophillus influenzae* (tip B sau tulpini netipabile), stafilococ auriu, *Chlamidia trachomatis*;
3. **la copiii peste 5 ani** pe prim plan se află pneumococul (după Jean Klein, 1996) și, mai rar, *H. influenzae* și *Mycoplasma pneumoniae* (deși după mulți autori – K. McIntosh, 1994 – aceasta

ar fi etiologia cea mai frecventă). În țara noastră, etiologia cu *H. influenzae* pare a fi mai des incriminată decât în țările vest europene și SUA, datorită faptului că nu se face în mod curent vaccinare anti-*haemophillus (influenzae)* tip b.

Histologic, aspectul tipic îl reprezintă bronhoalveolita, ce este constituită dintr-un exsudat inflamator abundent ce ocupă lumenul alveolelor (alveolita) și bronșiile, asociat cu noduli peribronșici Charcot.

Debutul bolii propriu-zise este precedat de manifestări ce sunt în general etichetate ca „banale" de către familie. În aceste câteva zile (în general 3-4, maximum o săptămână) se observă tuse, rinoree cu diverse aspecte (seroasă, seromucoasă, mucopurulentă), obstrucție nazală, febră, alimentație dificilă, vărsături și alterarea reactivității (agitație sau somnolență).

Progresiv apare „degradarea" senzoriului, sugarul devenind hiporeactiv („zace"), febra devine mai înaltă și mai greu reductibilă cu mijloace antitermice uzuale (uneori fiind întâlnite convulsii febrile), iar semiologia respiratorie devine „dramatică" – tabloul clinic este în general denumit „sindrom funcțional respirator" (SFR) și este expresia mecanismelor compensatorii induse de insuficiența respiratorie acută (prin hipoxemie, hipercapnie, acidoză).

SFR este compus din tuse frecventă, tahipnee, tiraj subcostal sau intercostal („chest retractions" în literatura anglosaxonă), mișcări de retropulsie a capului (mișcări de „piston"), bătăi preinspiratorii de aripioare nazale, balans toraco-abdominal (în inspir se observă o ascensionare a abdomenului, iar în expir o bombare toracică) și dispnee expiratorie cu geamăt expirator scurt (zgomotul produs de expir este de tonalitate joasă, „elaborat", dominând net inspirul care îi succede imediat, practic fără pauză). În această fază a bolii se observă apariția cianozei, ce se accentuează progresiv (inițial este doar perioronazală și la nivelul mucoaselor, apoi se generalizează).

Examenul clinic decelează, prin percuție, submatitate (în formele „pseudolobare") iar auscultatoriu pot fi obiectivate atât participarea bronșică (raluri subcrepitante de diverse tonalități), cât și cea pneumonică (bronhofonie, raluri crepitante localizate, diverse grade de modificare a transmiterii murmurului vezicular: fie diminuare în formele cu predominanță a tulburărilor de ventilație sau, mai frecvent, respirație „suflantă", până la suflu tubar).

Alte modificări clinice observate la unii sugari cu bronhopneumonie:

- distensie abdominală prin ileus paralitic (indus de hipoxie, colaps circulator, hipopotasemie etc.);
- semne de iritație meningeală (meningismul poate fi observat și în absența unei infecții a SNC, produs prin edem cerebral acut);

- hepatomegalie cu o consistență moale și reflux hepato-jugular sau, rareori, icter, vărsături în „zaț de cafea" (prin hemoragie digestivă superioară).

La sugarii distrofici, la imunodeprimați, la copii cu teren particular (cu mucoviscidoză, cu bronșiectazie, cu alte malformații de căi aeriene etc.), bronhopneumonia evoluează în contextul unei infecții „sistemice", uneori oligosimptomatic și, într-un procent ridicat cu sfârșit letal.

Investigații

1. Radiologice

Prin examen radiologic este confirmată existența zonelor de condensare pulmonară, cu diverse aspecte mai mult sau mai puțin tipice:

a) forma cu focare micronodulare diseminate (pseudogranulică);
b) forma cu distribuție segmentară (pseudolobară);
c) forma paravertebrală;
d) forma hilio-bazală (după Prof. M. Georgmăneanu, 1983, Prof. V. Popescu, 1993).

2. Biochimice

Prin examene uzuale pot fi obiectivate: sindromul inflamator (VSH crescută[1], CRP pozitivă[2], fibrinemie crescută[3], α_2 globuline crescute) și modificările echilibrului acido-bazic, precum și ale gazelor sanguine (micrometoda ASTRUP – folosește sânge capilar sau arterial; – de notat următoarele aspecte: se preferă determinările din sânge arterial pentru a evalua oxigenarea (PaO_2), ventilația ($PaCO_2$) și echilibrul acido-bazic (pH și HCO_3^-); în sângele copiilor valorile obținute se corelează cu cele din sângele arterial cel mai bine pentru pH, în timp ce corelația pentru PCO_2 este moderată iar pentru PO_2 este minimă – vezi tabelul 1). Pentru a monitoriza bolnavii în stare critică este necesar un puls-oximetru (acesta măsoară indirect, noninvaziv, valorile saturării hemoglobinei în oxigen cu ajutorul unui algoritm ce evaluează caracteristicile absorbției luminii de către hemoglobină și oxihemoglobină). Această metodă este utilă pentru evaluarea eficienței oxigenoterapiei, putând stabili debutul de O_2, precum și, eventual, necesitatea inițierii ventilației asistate.

---

[1] – este o metodă mai puțin sensibilă, fiind influențată de valorile hemoglobinei (crește în anemii), de cele ale fibrinemiei (variază direct proporțional) sau de insuficiența cardiacă congestivă cronică (scade VSH)

[2] – mult mai fidelă decât VSH în evocarea etiologiei bacteriene

[3] – necesită recoltarea unei cantități relativ crescute de sânge; actualmente este practic abandonată în secțiile de terapie intensivă pediatrică

Tabelul 1. Valorile parametrilor ASTRUP la diferite grupe de vârstă (după M. Rogers, 1992)

Vârstă	pH	PaO_2 (mmHg)	$PaCO_2$ (mmHg)	HCO_3 (mEq/l)
la naştere	7,26-7,29		55	
la 24 ore	7,37	70	33	20
sugar	7,40	90	34	20
copil	7,39	96	37	2
adult	7,35-7,45	90-110	35-45	22-26

3. Bacteriologice

Acestea vizează determinarea etiologiei bronhopneumoniei prin efectuarea de culturi din spută, sânge, lichid pleural (în formele cu participare pleurală), sau, cu totul excepțional, din aspiratul pulmonar. La bolnavii care fuseseră în prealabil tratați cu antibiotice are o valoare foarte mare „banalul" frotiu (din produsul patologic recoltat) colorat Gram sau albastru de metilen (putând orienta diagnosticul etiologic prin vizualizarea germenilor la cazurile în care culturile rămân sterile).

Diagnosticul pozitiv

Se stabileşte prin corelația clinico-radiologică, la un sugar sau la un copil imunodeprimat, care prezintă SFR, stare generală alterată şi modificări stetacustice evocatoare pentru sindromul de condensare pulmonară.

Diagnosticul diferențial

Acesta este realmente dificil doar la bolnavii „epuizați", la care simptomatologia respiratorie tinde să fie înlocuită de un tablou neurologic, cu letargie, convulsii, comă, meningism, hipotonie generalizată sau la acei bolnavi cu bacteriemie şi tulburări severe de hemostază (cu CID). În fața unor afecțiuni extrem de grave, amenințătoare de viață, un examen clinic incomplet sau superficial poate „rata" diagnosticul real.

La copiii cu SFR bine exprimat trebuie excluse: broşiolita, în special formele grave, aşa numitele forme edematoase, crizele severe de astm, stafilococia pleuropulmonară, pneumonia cu *Pneumocystis carinii*, tuberculoza miliară, pneumonia interstițială limfoidă în cadrul infecției HIV, ARDS (adult respiratory distress syndrome = sindromul de detresă respiratorie al adultului), aspirația de corp străin, decompensările survenite la copii cu maladii cardiace congenitale.

Tratament

Vizează eradicarea agentului etiologic, folosind antibiotice alese „empiric" (inițial), pe criterii de probabilitate, în funcție de grupa de vârstă a bolnavului, ulterior reevaluate în funcție de rezultatele examenelor bacteriologice şi ale antibiogramei.

– la nou-născut se recomandă asocierea ampicilină + gentamicină, sau ampicilină + cefotaxim (R. Polin, F. Burg) [8].

– la copilul peste o lună şi sub 5 ani sunt folosite „clasic" asocieri de ß-lactamine cu aminoglicozide: penicilină + gentamicină (M. Angelescu, 1988). În cazurile severe, inițial, până la sosirea antibiogramei, se pot asocia penicilină + oxacilină + gentamicină (sau kanamicină) sau cefalosporină de generația a II-a + aminoglicozid (M. Angelescu, 1988).

Se citează (Klein J.) [8] şi opțiuni terapeutice mai puțin agresive, mai ales la cei cu forme mai puțin severe: amoxicilină oral sau amoxicilină + acid clavulanic (Gruneberg R. N., Prişcu R.) [10, 11]. În cazurile severe se recomandă utilizarea unei cefalosporine parenterale (cefuroxim, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxonă) sau a cloramfenicolului injectabil i.v. (Klein J.) [8]. Alți autori (M. Nanulescu) [7] recomandă la sugar, pentru infecțiile nozocomiale, oxacilină + gentamicină, până la izolarea germenului. Dacă este un sugar cu vârstă sub 5 luni, iar pneumonia evoluează în afebrilitate, se ridică suspiciunea de infecție cu *Chlamidia trachomatis* şi se adaugă un macrolid (eritromicină sau claritromicină) [13].

– la copilul mare şi adolescent, în formele uşoare, se poate administra un macrolid – eritromicină, sau la cei cu vârste peste 10 ani, claritromicină sau azitromicină (J. Klein) [8], sau la cei care nu tolerează o tetraciclină retard (vibramicină) [13].

– la copilul alergic la penicilină sunt de evaluat următoarele alternative: macrolide sau cloramfenicol.

Terapia antivirală devine necesară la două categorii de bolnavi:

– sugarii cu risc crescut de evoluție severă cu VSR (virus sincițial respirator): cei cu maladie congenitală de cord, cei cu displazie bronhopulmonară, cei cu imunodeficiență, cei cu o boală pulmonară cronică preexistentă la cei cu vârstă sub 6 săptămâni;

– cei care, printr-o evoluție prelungită, ar putea agrava o boală cronică preexistentă (malformații congenitale multiple, suferințe SNC, boli ereditare metabolice). La aceşti bolnavi se poate administra ribavirină în aerosoli [14] – vezi capitolul Bronşiolita.

Durata tratamentului variază în funcție de etiologie şi de „teren", fiind de minimum 10 zile pe cale parenterală (în stafilococia pleuro-pulmonară durata = 6 săptămâni, din care 3 intravenos).

Alte mijloace terapeutice folosite sunt: oxigenoterapie, hidratarea, corecția tulburărilor acidobazice şi electrolitice pe cale endovenoasă, drenajul colecțiilor pleurale, corecția anemiei severe prin transfuzie de masă eritrocitară etc. Unii copii necesită administrarea de cardiotonice, de anticonvulsivante (atenție la efectul depresor al benzodiazepinelor asupra centrilor respiratori), de analgezice-antipiretice.

Tabelul 2

Tipul de antibiotic	Doza (mg/kg/zi)
Amoxicilină (p.o.)	40 mg/kg în 3 prize; 75-150 mg/kg pentru cazuri selectate cu pneumococ parțial rezistent la penicilină
Augumentin (p.o., i.v.)	20-40 mg/kg (de amoxicilină) în 3 prize (2 pentru forma BIS)
Amikacină (i.m., i.v.)	15-20 mg/kg în 2-3 prize
Azitromicină (p.o.)	10 mg/kg în ziua 1, apoi 5 mg/kg încă 4 zile, priză unică
Ampicilină (i.v.)	100-200 mg/kg în 4 prize
Ceftriaxonă (i.m., i.v.)	50-100 mg/kg în priză unică
Cefotaxim (i.m., i.v.)	100-200 mg/kg în 3-4 prize
Cefazolin (i.m., i.v.)	50-100 mg/kg în 4 prize
Ceftazidim (i.m., i.v.)	75-150 mg/kg în 2-3 prize
Cefuroxim (i.m., i.v.)	75-200 mg/kg în 3 prize
Cloramfenicol (i.v.)	50-100 mg/kg în 4 prize
Claritromicină (p.o.)	15 mg/kg în 2 prize
Gentamicină (i.v.)	5 mg/kg în 3 prize (7 mg/kg la nou-născut > 2 kg și > 7 zile)
Cotrimoxazol (i.v.)	20 mg/kg trimetoprim în patru prize, pentru *Pneumocystis carinii*
Oxacilină (i.v.)	100-300 mg/kg în 4 prize
Piperacilină (i.v.)	100-300 mg/kg în 4 prize
Penicilină G (i.m., i.v.)	50-100 mg/kg (100-200 000 UI/kg) în 4-6 prize
Penicilină V (p.o.)	25-50 mg/kg (50-100 000 UI/kg) în 3-4 prize
Tobramicină (i.m., i.v.)	3-7,5 mg/kg în 3 prize
Vancomicină (PEV lentă)	40-60 mg/kg în 4 prize

Evoluție, complicații și prognostic

Depinde de două categorii de factori: de vârstă și „terenul" bolnavului, respectiv de etiologia bronhopneumoniei.

Semnificație nefavorabilă au:

- vârsta mică (< 3 luni);
- imunodepresia (HIV, fibroza chistică, copilul splenectomizat cu vârstă sub 5 ani și care nu a fost vaccinat antipneumococic etc.);
- asocierea unor malformații congenitale (în special MCC) sau a unor boli ereditare (siclemia);
- infecțiile nosocomiale;
- stafilococul auriu (în mod deosebit cel rezistent la meticilină – MRSA).

Aceşti copii pot prezenta evoluții particulare, cu tendință la abcedare pulmonară sau în alte organe: ficat, rinic, SNC), cu apariția revărsatului pleural para- sau metapneumonic, cu diateză hemoragică (coagulare intravasculară diseminată).

Tot la acest grup de bolnavi sunt mai frecvente sechelele la distanță: atelectazii, bronşiectazii, fibroză pulmonară sau bronşiolită obliterantă.

Bibliografie selectivă

1. SHANN F. – *Etiology of severe pneumonia in children in developing countries*. Pediatr. Infect. Dis 5: 247. 1986.
2. MCINTOSCH KENNETH – *Pneumonia* in Pediatric Medicine, ed. II, sub redacția Mary Ellen Avery, Lewis R. First, Ed. Williams & Wilkins, p. 1168-1170, 1994.
3. GEORMĂNEANU MIRCEA – *Bronhopneumonia* în Pediatrie, Ed. Didactică şi Pedagogică, p. 184-187, 1983.
4. PAISLEY J. W. et al. – *Pathogens associated with acute lower respiratory tract infections in young children*. Pediatr. Infect. Dis 3:14, 1984.
5. MARY CATHERINE HARRIS – *Neonatal septicemia* in Practical Neonatology, ed. II, sub redacția R. A. Polin, F. D. Burg, M. C. Yoder, pag. 227-249, 1993.
6. MOUTON Y., DEBOSKER Y., THABAUT A., DRUGEON H. – *Antibiotiques, Antibiotherapie*, ed. a II-a, Bristol-Myers Squibb, Infectologie, pag. 57-58, 1993.
7. NANULESCU MIRCEA – *Urgențe în Pediatrie*, Ed. Dacia, p. 32-38, 1994.
8. JEROME O. – *KLEIN – Pneumonias* in Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy ed. 15, sub redacția F. D. Burg, E. R. Wald. J. R. Ingelfinger, R. A. Polin. Ed. Saunders, 572-574, 1996.
9. POPESCU VALERIU, ARION CONSTANTIN, DRAGOMIR DIMITRIE – *Bronhopneumonia*, în Pneumologie Pediatrică, vol. I, Litografia UMF Bucureşti, p. 163-173, 1993.
10. GRUNEBERG R. N., FLEMINGHAM D. AND THE ALEXANDER PROJECT GROUP – *Results of the Alexander Project: a continuing multicenter study of the antimicrobial susceptibility of community – acquired lower respiratory tract bacterial pathogens*, Diagn. Microbiol. Infect. Dis; 25: 169-181, 1996.
11. PRIŞCU RĂZVAN – *Tratamentul infecțiilor respiratorii, forme uşoare şi medii, cu Augumentin BIS*, Comunicare la cel de-al IV-lea Congres Național de Pediatrie, Sibiu, 1998.
12. POPESCU VALERIU – *Patologia aparatului respirator la copil.* Pneumoniile acute, cap. 23, pag. 309-358. Ed. Teora, 1991.
13. STEELE W. R., THOMAS M. P., KOLLS J. K. – *Current management of community–acquired pneumonia in* children. An Algorithmic Guideline Recommendation Infect. Med. 16(1): 46-52, 1999.
14. Committee on Infectious Diseases: *Ribavirin therapy of respiratory syncytial virus*. Pediatrics; 79: 475-8, 1987.

6.7. PNEUMONII (M. Craiu)

Definiție

Pneumoniile (Pn) reprezintă un ansamblu de leziuni ale parenchimului pulmonar produse prin acțiunea unor factori infecțioşi (virusuri, bacterii, rickettsii, fungi, protozoare – vezi tabelul 1), factori fizici (iradiere, şoc termic, barotraumă), factori chimici (inhalare de pulberi, substanțe volatile, fluide) sau factori imunologici. Acțiunea acestor factori produce leziuni predominant la nivelul alveolelor (alveolită) şi al interstițiului pulmonar, uneori cu afectare simultană a bronşiilor.

Tabelul 1. Etiologia pneumoniilor în funcție de vârstă

Vârstă	Patogeni frecvent implicați*
0-48 ore	*Streptococcus* grup B (*Streptococcus agalactiae*)
2 zile-14 zile	***Streptococcus* grup B (*Streptococcus agalactiae*), bacili gram negativi (*Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella spp*),** *Listeria monocitogenes, Strapylococcus aureus/epidermidis*
2 săptămâni-2 luni	*Streptococcus* grup B (*Streptococcus agalactiae*), ***Strapylococcus aureus/epidermidis, Enterobacteriaceae***, Anaerobi, *Streptococcus pneumoniae, Haemophyllus influenzae*
2 luni-5 ani	Cel mai frecvent **virusuri**, mai rar, ***Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,*** *Staphylococcus aureus, Chlamidia trachomatis* (la sugarii cu pneumonie, în afebrilitate, sub 5 luni)
5-10 ani	Cel mai frecvent virusuri, mai rar *Streptococcus pneumoniae*
10-21 ani	Cel mai frecvent **virusuri**, mai rar, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,* ***Mycoplasma pneumoniae***

* – cu litere cursive = patogeni mai rar incriminați, **cu litere bold** = patogeni frecvenți

Pneumonia pneumococică

Infecția parenchimului pulmonar produsă de pneumococi (*Streptococcus pneumoniae*) (84 serotipuri) are următoarele caracteristici:

a. infecția acută, de obicei non-supurativă (spre deosebire de pneumoniile cu stafilococ auriu, *Klebsiella pneumoniae*, germeni anaerobi);

b. are distribuție lobară sau segmentară (în semiologia clasică, pneumonia francă, lobară este asociată etiologiei pneumococice);

c. are uneori un debut brusc caracteristic, evocator pentru etiologie: febră în platou, frison unic, „solemn" şi junghi toracic.

Factori de risc [19]

Următoarele situații patologice favorizează apariția infecției cu pneumococ:

- disfuncție imunologică;
- deficit de sinteză de anticorpi:
  - primar – hipo- sau agammaglobulinemie;
  - secundar – HIV, mielom multiplu, LLC;
  - neutropenie;
- *disfuncție splenică*:
  - asplenie;
  - sicklemie;
  - thalasemie;
- *patologie cronică*:
  - diabet cu acidoză;
  - insuficiență cardiacă congestivă cronică;
  - boală pulmonară obstructivă cronică;
  - obstrucție endobronşică, cu infecție pulmonară secundară.

Tablou clinic

a) Debutul

Este caracteristic la copilul mare şi la adult, cu triada menționată (febră în platou, frison, junghi toracic submamelonar). La sugar poate evolua ca bronhopneumonie (vezi cap. Bronhopneumonii), ce survine după câteva zile de la debutul unei infecții, aparent banale, de căi respiratorii superioare.

În multe cazuri, debutul este atât de evocator încât permite inițierea unui tratament vizând etiologia pneumococică încă din prima zi de boală. Copilul are un frison unic prelungit („solemn"), urmat de ascensiunea febrilă la 39-40°C (care este continuă, „în platou") şi junghi submamelonar în hemitoracele afectat [11, 12].

Copiii mici (sugarii şi preşcolarii) au la debut manifestări mai estompate, cu frisoane multiple, cu oscilații mari ale febrei, cu alterarea stării generale şi, deseori, cu semne extrarespiratorii foarte „evidente", conducând evaluarea inițială pe un drum eronat (se pot observa dureri violente abdominale, refuzul alimentației, vărsături, tulburări de tranzit intestinal, onubilare până la comă, convulsii). Prin examenul clinic al bolnavului putem obiectiva o serie de manifestări care, şi ele, la rândul lor, întăresc suspiciunea etiologiei pneumococice.

– faciesul este „vultuos" [cu hiperemia obrajilor, ce pot fi disproporționat de congestionați față de restul tegumentelor, uneori doar cu pometul omonim hiperemic (semn Jaccoud)];

– la nivelul buzelor sau al nărilor se observă herpes nazolabial, iar limba prezintă un depozit sabural important.

Bolnavul tuşeşte iniţial foarte puţin sau chiar deloc, iar restul datelor obţinute prin examenul fizic pulmonar sunt foarte „sărace".

b) Perioada de stare

Aceasta cuprinde manifestări ale disfuncţiei ventilatorii (sub forma unui sindrom funcţional respirator cu: tuse frecventă umedă, cu spută „ruginie", dispnee cu geamăt expirator scurt, tahipnee, polipnee, bătăi preinspiratorii de aripioare nazale, tiraj sub- şi intercostal) asociate semnelor fizice de condensare pulmonară.

La inspecţie se remarcă diminuarea ampliaţiilor costale în hemitoracele afectat.

Prin palpare putem percepe accentuarea transmisiei vibraţiilor vocale în zona corespunzătoare procesului pneumonic (la sugar şi la preşcolarul foarte mic, această manevră poate oferi rezultate fals pozitive datorită peretelui toracic subţire).

La percuţie, zona de condensare pneumonică prezintă matitate, dar cu o rezonanţă mai puţin „lemnoasă" prin comparaţie cu un revărsat pleural masiv.

Examenul stetacustic oferă elemente decisive pentru diagnostic:

1. murmurul vezicular este înăsprit până la suflu tubar;
2. vocea sau plânsul se transmit mai uşor prin zona de condensare decât prin parenchimul normal, producând bronhofonie;
3. în inspir se ausculţă raluri crepitante fine, localizate în jurul zonei de maximă audibilitate a suflului tubar (la copilul mic, necooperant, pot fi auscultate raluri în inspirul adânc ce succede plânsul sau efortul de tuse).

În toată această perioadă se menţin semnele generale şi extrapulmonare: febră în „platou", astenie, alterare a stării generale, anorexie, greţuri sau vărsături, dureri abdominale, oligurie cu urină hipercromă, obnubilare până la comă, convulsii cu facilitare febrilă [1, 15]. Această etapă durează, în medie, 10 zile.

c) Defervescenţa

După 10-14 zile se produce o scădere bruscă a temperaturii (unii autori citează clasic drept moment al defervescenţei, noaptea celei de-a 7-a zi de boală [12]) însoţită şi de alte fenomene denumite generic, „criză pneumonică": criză sudorală cu transpiraţii profuze, criză urinară cu poliurie, criză cardiocirculatorie cu paloare, bradicardie, hipotensiune şi criza hemoragică, cu scăderea semnificativă a leucocitozei.

În unele cazuri, aceste fenomene (de scurtă durată) sunt atât de dramatice, încât generează falsa impresie a unui risc vital pentru bolnav. Rareori, mai ales la pacienţii cu deficite imune, se poate consemna prelungirea manifestărilor din perioada de stare şi chiar agravarea acestora. Se citează:

1. complicaţii infecţioase: septicemie, meningită, endocardită, miocardită, pericardită purulentă, artrită, peritonită, nefrită intrainfecţioasă – acestea apar mai ales la bolnavii splenectomizaţi la vârste mici (sub 5 ani), la cei cu SIDA, la neutropenici etc.;
2. complicaţii hemodinamice: insuficienţă cardiacă congestivă, colaps, tulburări de ritm cardiac, stop cardiac;
3. complicaţii respiratorii: necrozarea blocului pneumonic (în infecţiile cu serotip 3), abces pulmonar, fistulă bronhopulmonară, afectarea pleurală (pleurezie parapneumonică, exsudativă, cu aspect de empiem pleural), insuficienţă respiratorie restrictivă, prin „carnificarea" pneumoniei (acest termen anatomo-patologic semnifică organizarea fibroasă a blocului pneumonic).

Evoluţie

De regulă, este foarte bună, vindecarea se produce cu „restutio in integrum" după aproximativ 3-4 săptămâni.

Factorii de prognostic nefavorabil în pneumonia pneumococică sunt: infecţie cu serotip 3, existenţa bacteriemiei, splenectomia sau asplenie funcţională, icterul, afectarea concomitentă a mai multor lobi, leucopenia, hipotensiunea arterială, apariţia complicaţiilor extrapulmonare (meningită, endocardită, artrită) [19].

Mortalitatea este sub 1% şi poate să apară la pacienţii cu risc crescut: la atrepsici, imunodeprimaţi (SIDA, hipogammaglobulinemie, neutropenie etc.

Investigaţii

a. Tabloul radiologic

Aspectul tipic este al unei opacităţi triunghiulare, cu marginile nete, baza la periferie şi vârful în hil, de intensitate subcostală, omogenă, fără caracter retractil sau de împingere contralaterală a mediastinului.

Rareori se pot consemna aspecte evocatorii pentru un revărsat pleural (vezi capitolul de patologie pleurală).

b. Tabloul biologic

În faza de stare se consemnează sindrom inflamator biologic cu VSH accelerată, leucocitoză cu neutrofilie (uneori pot fi observate de către hematolog aşa-numitele „granulaţii toxice" intraleucocitare în neutrofile) şi devierea la stânga a formulei leucocitare (se consemnează prezenţa în sângele periferic a nesegmentatelor şi metamielocitelor, fenomen denumit mielemie), proteina C reactivă intens pozitivă, fibrinogenul crescut, alfa$_2$ globulinele crescute.

Determinarea gazelor sanguine prin puls-oximetrie sau micrometoda ASTRUP obiectivează gradul de insuficienţă respiratorie, sumar de urină modificat (urobilinogen crescut, albuminurie minimă, cilindrurie cu cilindri hialini).

Uneori, la debutul bolii, există bacteriemii tranzitorii (după unii autori la 30% din cazuri), ce pot fi obiectivate prin hemoculturi repetate.

Etiologia pneumococică poate fi documentată cu rigoare folosind metodele de izolare a antigenelor pneumococice (în sânge sau urină), la cazurile cu hemoculturi negative.

Diagnostic pozitiv

Debut evocator (febră, frison, junghi), urmat de tuse cu expectoraţie ruginie la un bolnav cu semne fizice de condensare pulmonară + radiologic: condensare lobară sau multilobară + biologic: inflamaţie acută şi, uneori, hemoculturi pozitive (în 30% din cazuri).

Tratament

Actualmente nu mai este acceptat „postulatul" clasic: toate pneumoniile pneumococice vor fi tratate cu penicilina G [2, 13].

Mulţi autori [5, 6, 14] citează România (alături de Hong-Kong, Israel, Franţa, Spania, Slovacia şi Ungaria) ca zonă unde există rate extrem de ridicate (23-50%) a tulpinilor de pneumococ parţial (CMI 0,1-1 µg/ml) sau total rezistent la penicilină (concentraţie minimă inhibitorie [CMI] cu valori peste 2 µg/ml).

Spre deosebire de alţi agenţi patogeni (Stafilococ auriu, *Haemophillus* etc.), pneumococul nu are rezistenţă mediată prin procesul de sinteză a betalactamazelor. Acest fapt face inutilă înlocuirea penicilinei, în caz de eşec terapeutic, cu alte combinaţii ce conţin inhibitori ai betalactamazelor (Augumentin = amoxicilină + acid clavulanic, Timentin = ticarcilină + acid clavulanic, Unasyn = ampicilină + sulbactam) [8, 9].

Rezistenţa la beta-lactamine a pneumococului este mediată cromozomial, probabil prin schimb de material genetic cu alţi streptococi. Prin acest proces se produc alterări ale afinităţii PBP-urilor (penicilinase-binding proteins): 1a, 1 b, 2x, 2a, 2b, 3 şi 4, dintre care cea mai importantă este 2b, deoarece inhibiţia acestei proteine (prin antibiotice beta-lactamice) produce liza peretelui celular [7].

Rezistenţa bacteriană multiplă se transferă între bacterii prin conjugare. A fost identificat un transposon (Tn 1545) ce conferă o rezistenţă concomitentă la cloramfenicol, eritromicină, tetraciclină, kanamicină [5].

Datorită acestor aspecte se recomandă tratament cu penicilină – 200 000 UI/kgc/zi intravenos, sau amoxicilină pe cale orală – 75-90 mg/kg/zi [formele cu gravitate medie] (ca primă alegere pentru pneumococii cu rezistenţă relativă – la care se determină CMI de 0,12-1µg/ml) [1, 4]. Studii recente par a confirma superioritatea administrării continue pe vale intravenoasă (dizolvat direct în flaconul de PEV) a unor doze relativ mici de penicilină, deoarece acţiunea bactericidă a acesteia depinde de durata „expunerii" şi nu de peak-ul seric.

La pneumococii parţial-rezistenţi la penicilină, alternativele terapeutice sunt: pe cale orală cefprozii sau cefpodoxin-axetil, sau parenteral cu doze mari (peste 100 mg/kgc/zi) de ceftriaxon (Rocephin, Lendacin, Longaceph) sau cefatoxin (Claforan, Naspor, Spirosine). Alte alternative ar fi Vancomicina sau Imipenem (Tienam = imipenem + cilastin), dar numai pentru bolnavi riguros selectaţi [3, 4, 10, 18].

Pentru pneumococii cu rezistenţă înaltă la penicilină (CMI cu valori peste 2 µg/ml) prima opţiune este Vancomicina (40-60 mg/kgc/zi, în 4 prize pe cale i.v. în perfuzie lentă de aproximativ 30') şi/sau ceftriaxon/cefatoxin (asocierea vancomicină + ceftriaxonă este intens sinergică în modelul animal de meningită pneumococică [16]. În cazurile cu pneumococi rezistenţi la ceftriaxonă (CMI peste 4 µg/ml) aceasta ar putea fi înlocuită cu rifampicină [17]. Asocierea devine obligatorie la pacienţii cu infecţie concomitentă SNC, deoarece vancomicina nu penetrează bariera hematoencefalică.

Alternativa terapeutică la acest tip de pneumococi rezistenţi o constituie Imipenemul (50 mg/kgc/i.v.) (atenţie la cazurile cu retenţie azotată sau afectare meningeală concomitentă deoarece Tienam-ul creşte riscul convulsivant).

Durata tratamentului parenteral (i.m. sau i.v.) este de 7-10 zile.

În funcţie de gravitatea bolii şi de manifestările asociate bolii, pacientului i se pot administra şi: cardiotonice, oxigen umidificat pe mască sau sub izoletă, simptomatice (antitermice, analgezice, sedative, antitusive). În situaţii „extreme", cu ineficienţă a efortului ventilator, se impun intubaţia şi ventilaţia asistată a bolnavului.

La copiii cu empiem este uneori necesar drenajul cavităţii pleurale (vezi cap. Pleurezii). Pacienţii cu risc crescut (sindroamele cu asplenie, splenectomizaţii, cei cu drepanocitoză) pot beneficia de vaccinare antipneumococică (PneumoVac 23 produs de Pasteur-Merieux).

Bibliografie selectivă

1. JEROME O. *KLEIN – Pneumonias* in Gellis & Kagan's Current Padiatric Therapy ed. 15ª, Ed. WB Saunders, 572-575, 1996.
2. ANCA ION – *Pneumonia* în Urgenţe în Pediatrie, ed. 1, Red. medicală, 347-351, 1991.
3. KENNETH McINTOSCH – *Pneumonia* in Pediatric Medicine, ed. 2 – Editors Mary Ellen Avery & Lewis R. First, Ed. Williams & Wilkins, p. 1168-1169, 1994.
4. KENNETH McINTOSCH – *Group B Streptococus* in Pediatric Medicine, ed. 2 – Editors Mary Ellen Avery & Lewis R. First, Ed. Williams & Wilkins, p. 1239-1240, 1994.
5. JOHN R. SCHREIBER, MICHAEL R. JACOBS – *Abtibiotic-Resistant Pneumococci* – in The Pediatric Clinics of North America Jun, 42:3, p. 519, 1995.
6. KLUGMAN K. P., KOORNHUFF H. J. – *Worldwide increase in pneumococcal antibiotic resistance*. Lancet 11: 444, 1989.

7. KLUGMAN K. P. – *Pneumococcal resistance to antibiotics.* Clin. Microbiol rev 3: 171, 1990.
8. TAN T. Q., MASON E. O., KAPLAN S. L.: *Sistemic infections due to Streptococcus pneumoniae relatively resistant to penicilin in a Childrens Hospital: Clinical Management and outcome*, Pediatrics, 90:928, 1992.
9. WARD J. – *Antibiotic-resistant Streptococcus Pneumoniae: Clinical and epidemiological aspects.* Rev. Infect. Dis 3: 254, 1981.
10. ROBERT C. STERN – *Bacterial Pneumonia* in Nelson Textbook of Pediatrics, ed. 13. Ed. WB Saunders, 899-904, 1987.
11. VALERIU POPESCU, CONSTANTIN ARION, DIMITRIE DRAGOMIR – *Pneumologie Pediatrică* vol. I, Litografia UMF Bucureşti, p. 130-141, 1993.
12. EMIL A. POPESCU – *Semiologie anatomoclincă biochimică fizio-patologică* – p. 134; 166; 177; 213.
13. MIRCEA GEORMĂNEANU –Pediatrie, ed. 2, Ed. Didactică şi Pedagogică, p. 182-184, 1983.
14. GRUNEBERG R. N., FELMINGHAM D. AND THE ALEXANDER PROJECT GROUP – *Results of the Alexander Project: a continuing multicenter study of the antimicrobial susceptibility of community – acquired lower respiratory tract bacterial pathogens*, Diagn. Microbiol. Infect. Dis; 25: 169-181, 1996.
15. POPESCU VALERIU – *Patologia aparatului respirator la copil*, cap. 23 Pneumoniile acute, p. 309-358. Ed. Teora, 1999.
16. FRIEDLAND I. R., PARIS M., EHRET S. et. al. – *Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicilin and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis, Antimicrob Agents Chemother*, 37: 1630, 1993.
17. FRIEDLAND I. R., McCRAKEN G. H. JR – *Management of infections caused by antibiotic resistant S pneumoniae.* N. Engl J Med; 2331:377, 1994.
18. STEELE W. R., THOMAS M. P., KOLLS J. K. – *Current management of community – acquired pneumonia in children. An Algorithmic Guideline Recommendation,* Infect. Med. 16(1): 46-52, 1999.
19. RICHARD B. ROBERTS – *Infectious Diseases and Epidemiology* CD-ROM, Cornell Seminar in Salzburg, July 1996, Pulmonary Infections, cases 1 & 2.

6.8. PLEUREZII (M. Craiu)

În diverse situaţii patologice apare o acumulare excesivă de fluid în cavitatea pleurală, prin alterarea echilibrului forţelor Starling (transsudate) sau prin alterarea permeabilităţii membranelor pleurale (exsudate).

Examen clinic

Examenul clinic pulmonar obiectivează **la inspecţie** asimetrie a celor două hemitorace (în revărsatele mari), cu diminuarea până la dispariţie a ampliaţiilor costale, de partea revărsatului.

La palpare se percepe o diminuare, până la abolire, a vibraţiilor vocale pe partea revărsatului.

La percuţie se obţine matitate declivă (deplasabilă cu poziţia bolnavului), ce ascensionează către axilă (uneori cu o formă curbilinie, cu concavitatea situată cranial – curba Damoiseau). Uneori matitatea depăşeşte, cu puţin, linia mediană la baza hemitoracelui opus (triunghiul Grocco-Rauchfuss) dacă pacientul este plasat în poziţie şezândă. Deasupra curbei Damoiseau poate exista o zonă (triunghi Garland) de submatitate, datorată împingerii parenchimului pulmonar sănătos către hil.) Tot prin percuţie se poate obţine şi semnul „banului de argint" al lui Pitres (percutând în plină matitate pe peretele anterior toracic cu 2 monede vom asculta transmisia clară şi cristalină a vibraţiilor la nivelul peretelui posterior).

În zona de matitate, **la auscultaţie** se constată reducerea, uneori până la abolire, a murmurului vezicular şi diminuarea transmiterii vibraţiilor vocale. La limita superioară a matităţii se poate auzi egofonia („voce de capră"). Aceasta reprezintă modificarea transmiterii vibraţiilor vocale printr-o lamă de fluid ce comprimă discret parenchimul pulmonar. Tot la acest nivel se poate ausculta suflul tubopleuretic (modificarea transmiterii murmurului vezicular printr-un mecanism similar cu cel ce generează egofonia). În fazele precoce, cu exsudat minim, se poate auzi frecătura pleurală, sub forma unui zgomot aspru în ambii timpi respiratori (se poate auzi şi în momentul în care scade cantitatea de lichid şi foiţele pleurale sunt, din nou, apropiate).

În cazurile severe, copilul prezintă febră de tip septic sau hipotermie, alterarea stării generale, adinamie („zace" în pat), poziţie în decubit lateral (pe partea bolnavă – în revărsatele voluminoase sau pe partea sănătoasă – în corticopleuritele ce asociază durere pleurală importantă).

Sugarii pot prezenta refuzul alimentaţiei, vărsături, distensie abdominală importantă prin ileus paralitic. Manifestările digestive sunt prezente şi la copiii mai mari, sub forma durerilor abdominale difuze sau iradiante în lombe şi chiar în fosa iliacă dreaptă (sunt descrise cazuri de copii cu pleurezie operaţi de apendicită).

Investigații

Examenul radiologic pulmonar este decisiv pentru diagnostic. Una dintre cele mai precoce modificări radiologice este opacifierea unghiului costodiafragmatic. În cazurile cu lichid mai mult se observă o opacitate omogenă, declivă, vag triunghiulară, cu marginea superioară curbă (corespunzând liniei percutorii Damoiseau) ce ascensionează până în axile.

În pleureziile masive se observă un întreg hemitorace opac și deplasarea contralaterală („împingerea") mediastinului (radiologic are o mare valoare deplasarea traheei „în afara" coloanei vertebrale la imaginile radiologice obținute în incidență antero-posterior).

Dacă revărsatul lichidian are marginea superioară orizontală, cu aer situat deasupra fluidului, iar plămânul de aceeași parte tinde să colabeze către hil, avem de-a face cu un hidro-pneumotorax.

Rareori sunt necesare și alte explorări imagistice: ecografie, CT convențional, nativ sau cu substanță de contrast și CT spiral.

După efectuarea examenului radiologic se practică, atât în scop explorator, cât și terapeutic, puncția pleurală. Aceasta se face „în plină matitate", de obicei în spațiul V-VI intercostal pe linia axilară posterioară, razant cu marginea superioară a coastei infraiacente, pentru a nu leza pachetul vasculonervos intercostal.

Sugarii și preșcolarii necesită, de obicei, o premedicație, în scop sedativ (romergan 0,5 mg/kgc, clorpromazină 0,5 mg/kgc, cloralhidrat 50 mg/kgc) cu 15-30 de minute anterior puncției.

Copiii necooperanți trebuie imobilizați sau sedați sever în vederea evitării unor leziuni asociate manevrei de puncție. Copiii mari vor fi plasați pe un scaun, cu fața către spătar, cu coatele sprijinite de acesta și cu brațele încrucișate. Astfel, locul de puncție este situat chiar la vârful scapulei. După dezinfecție cu soluție iodată, se face anestezia cu xilină (0,5-1%) și după 3-4 minute se punctionează cu un ac gros (18-20G), atașat de o seringă mare (20-50 ml).

Lichidul aspirat, astfel obținut este trimis la laborator în vederea efectuării culturilor, a frotiurilor colorate Gram, albastru de metilen, Ziehl-Nielsen și a determinărilor biochimice (proteine, glucoză, LDH, amilaze). În cazul unei cantități foarte reduse de lichid aspirat, din care nu putem efectua determinări biochimice cantitative, se practică însămânțări pe diferite medii și se face reacția Rivalta, pentru depistarea proteinelor din revărsatul pleural. Reacția este negativă în transsudate (proteine sub 30 g/l) și este pozitivă în exsudate (proteine peste 30 g/l).

Alte investigații

Sunt rare cazurile în care examenul radiologic și biochimic al lichidului pleural oferă date incerte sau insuficiente, astfel încât să fie imposibilă precizarea diagnosticului încă din această primă etapă. La acești bolnavi se practică biopsia pleurală.

Alte modificări biologice pot fi expresia afecțiunii primare, ce s-a complicat cu un revărsat pleural. La cazurile de pleurezie serofibrinoasă va fi investigată, în primul rând, o posibilă *etiologie tuberculoasă* (IDR la PPD 2 și respectiv 10 UI, examenul fundului de ochi pentru tuberculii coroidieni, radiografia pulmonară de profil pentru adenopatie traheobronșică, examenul citologic al sputei și al aspiratului gastric, pentru depistarea bacililor acid-alcoolo-rezistenți) + **serologie HIV** (una din cele mai frecvente suprainfecții specifice la bolnavii cu SIDA tinde să devină TBC).

Diagnostic diferențial

În etapa clinică, un revărsat pleural poate fi confundat cu:

- o pneumonie lobară de lob inferior (prin matitate, tuse, dispnee);
- un corp străin aspirat într-o bronșie inferioară (sau cu alte procese atelectatice);
- cu afecțiuni intraabdominale (colecție subfrenică, abces hepatic pe fața diafragmatică, pionefroză sau colecție perinefretică), hernie diafragmatică sau hernie hiatală, diverticul esofagian, cardiomegalie de diverse etiologii (pericardită, miocardită, MCC).

Unele pleurezii pot avea în prim plan semne și simptome ce par a evoca o boală digestivă (ocluzie intestinală, peritonită, apendicită acută, limfadenită mezenterică, hepatită acută) sau o neuroinfecție (meningită, encefalită, ECA).

La copiii cu imagini radiologice evocatorii de condensare pulmonară trebuie excluse pneumoniile masive, atelectaziile, malformațiile pulmonare suprainfectate, chistele hidatice voluminoase, abcesele sau alte colecții subfrenice, malignitățile pulmonare sau de altă natură (neuroblastom, limfoame).

Clasificarea anatomoclinică

Afecțiunile acute pleurale pot fi clasificate astfel:

1. Corticopleurita sau pleurezia „uscată" (pleurezia plastică).
2. Pleurezii serofibrinoase.
3. Pleurezii purulente (empiemul pleural).
4. Pleurezii hemoragice (pleurezii serosanguinolente).

1. Pleurezia plastică

Procesul patologic se limitează, cel mai des, la pleura viscerală, apărând o cantitate minimă de fluid și depozite de fibrină, ce produc adeziunea suprafețelor pleurale. Acest tip de pleurezie poate să apară în afecțiuni bacteriene, virale, TBC, colagenoze. Semnele și simptomele de pleurezie, cu excepția durerii pleurale intense, de cele mai multe ori sunt plasate în plan secund. Manifestările clinice ale bolii de bază (foarte pregnante) pot face dificil diagnosticul de pleurită. Durerea pleurală este accentuată de respirațiile ample, de tuse sau de mișcările toracice, motiv pentru care pacientul se „imobilizează" în decubit lateral, pe partea sănătoasă. Uneori se poate ausculta frecătura pleurală, la începutul

bolii. Pe măsură ce fluidul acumulat creşte cantitativ, frecătura pleurală dispare. La unii bolnavi ce nu au modificări clinice evocatorii, diagnosticul este doar produsul examenului radiologic (o dungă pleurală „îngroşată" de regulă unilaterală).

În diagnosticul diferenţial al pleureziei plastice sunt citate: traumatismele grilajului costal cu sau fără fracturi costale, nevralgiile intercostale, zona zoster, leziunile spinale, afecţiunile colecistului, boala Bornholm (pleurodinia epidemică).

Tratamentul vizează boala iniţială. Se pot administra (de obicei cu rezultate mediocre) analgezice şi antiinflamatorii nesteroidiene. La unii bolnavi, fără proces pneumonic, se poate imobiliza grilajul costal cu benzi adezive de tip leucoplast, plasate semicircular, în plan orizontal, acestea reducând durerea.

2. Pleurezia serofibrinoasă (PS)

Poate fi divizată la rândul ei, în PS tuberculoasă şi PS netuberculoasă.

În cadrul formei netuberculoase sunt incluse pleureziile parapneumonice, cele din cadrul unor afecţiuni virale, cu rickettsii, cu mycoplasme, din afecţiunile inflamatorii mediastinale sau subfrenice, din vasculite (LES, PAN, RAA) şi, cu totul excepţional, în cadrul cancerelor primare sau metastatice ale cavităţi toracice (pulmonare, mediastinale, pleurale).

Diagnosticul se pune pe baza semnelor de revărsat pleural la un bolnav care a prezentat **anterior** examenului clinic actual, durere pleurală intensă şi frecătură pleurală (ambele diminuând treptat, pe măsură ce se constituie tabloul clinic de revărsat pleural).

Aspectul radiologic este dependent de cantitatea de lichid, de la o minimă „umplere" a sinusului costodiafragmatic până la un întreg hemitorace opac.

Puncţia pleurală evacuează un lichid serocitrin, de consistenţă fluidă, discret turbid, cu reacţia Rivalta pozitivă, şi cu o citologie dominată de mononucleare (în etiologia TBC) sau de polimorfonucleare neutrofile (în formele parapneumonice). Rareori, citologia obiectivează celule neoplazice (de obicei în revărsatele pleurale paraneoplazice lichidul este serosanguinolent).

Tratamentul etiologic se face în conformitate cu sensibilitatea la antibiotice a germenului incriminat. PS tuberculoase vor fi tratate [18] timp de 6 luni cu izoniazidă (HIN 10-15 mg/kgc/zi) şi rifampicină (sinerdol 10-20 mg/kgc/zi), la care se asociază doar în primele 2 luni de tratament pirazinamidă (20-40 mg/kgc/zi) – această asociere HIN + RIF + PZM se va administra zilnic (2 luni).

Ulterior, după 2 luni de tratament, se poate trece la schema 2/7 (două zile pe săptămână), cu o creştere a dozelor după cum urmează:

HIN = 20-30 mg/kg/administrare (maximum/administrare = 900 mg),

RIF = 10-20 mg/kg/administrare (maximum/administrare = 600 mg),

PZM = 50-70 mg/kg/administrare (maximum/administrare = 2 g).

Asocierea de corticoizi este controversată. Datele existente arată că aceştia scad morbiditatea în TBC şi sechelele neurologice pe termen lung în meningita TBC. Corticoizii au efect benefic la copiii cu mase ganglionare traheobronşice care produc tulburări ventilatorii prin compresie. Pot fi utilizaţi şi în miliarele TBC. Nu există date care să obiectiveze superioritatea vreunui corticoid în TBC. Dozele sunt 1-2 mg/kgc/zi prednison (sau echivalent) pe o perioadă de 4 săptămâni cu sevraj ulterior.

La copiii infectaţi HIV, durata tratamentului creşte la 9-12 luni, după o perioadă iniţială de 2 luni cu triplă asociere zilnică. Unii autori asociază şi un al patrulea tuberculostatic: etambutol 15-25 mg/kgc/zi (până la 50 mg/kg/zi în schema 2/7), maximum 2,4 grame/doză.

La PS netuberculoasă, alegerea antibioticului va fi făcută în funcţie de natura germenilor ce domină spectrul etiologic al pneumoniilor, la diverse grupe de vârstă (tabel de la cap. Pneumonii).

Drenajul pleural este necesar doar în revărsatele foarte voluminoase. Se face, de obicei, pe ac, prin sifonaj Béclaire (nu este necesară toracenteza pentru inserţia unui tub de tip Petzer).

După examinarea citologică şi biochimică a fluidului, putem obţine informaţii cu valoare prognostică. Astfel, un lichid cu pH sub 7, cu glucoză sub 40 mg/dl şi LDH peste 1 000 UI/l va necesita, foarte probabil, drenaj pleural. Pacienţii care au un fluid pleural cu pH peste 7,20, cu glucoză peste 10 mg/dl şi cu frotiuri colorate gram ce evidenţiază germeni, vor evolua favorabil doar cu antibiotice, fără drenaj [2].

3. Empiemul pleural

Reprezintă acumularea de puroi în cavitatea pleurală. Este asociat cel mai frecvent cu infecţii ale tactului respirator inferior produse de stafilococul auriu. Mai rar sunt incriminaţi pneumococul şi *Haemophillus influenzae*.

Empiemul poate lua naştere şi prin alte mecanisme cum ar fi ruperea în pleură a unui abces pulmonar, prin extensie de la un proces de mediastinită supurată, de la abcese subfrenice sau posttraumatic (accidental sau chirurgical).

Manifestările clinice de început sunt cele ale procesului pneumonic. În condiţiile unei abordări terapeutice inadecvate apar progresiv semne de revărsat pleural. Anterior puncţiei pleurale nu se poate face diferenţa (doar pe criterii clinice şi radiologice) între un empiem şi o pleurezie serofibrinoasă. După examinarea citologică şi bacteriologică a puroiului pleural se fac însămânţări pe diverse medii de cultură. În paralel, se recoltează şi hemoculturi, deoarece, uneori acestea permit izolarea germenului.

Tratamentul se face cu antibiotice, conform antibiogramei şi prin dreanj pleural, cu ajutorul unui tub de cauciuc sau silicon (nu se face

drenaj pe ac deoarece există riscul obstruării repetate a acestuia). Drenajul, este în general, necesar pe o durată de 7-10 zile. El va fi suprimat atunci când nu se mai elimină puroi sau în cazul în care drenajul se prelungeşte, când volumul drenat este sub 30-50 ml/24 h. Uneori, este necesară repoziționarea tubului, în cazul loculării (cloazonării) colecției purulente sau a „pungilor" multiple.

Concepția „clasică" precizează că nu se introduc pe tub, în cavitatea pleurală, enzime proteolitice sau agenți fibrinolitici, deoarece există riscul unor reacții sistemice cu potențial letal. Lucrări recente confirmă eficiența tratamentului cu enzime proteolitice (urokinază, streptokinază) în empiemele loculate. Se instilează, sub ghidaj ecografic, o cantitate de 50 000-150 000 UI urokinază sau 250 000 UI streptokinază, diluate în 100 ml ser fiziologic izoton (în 2 ore, de 3 ori pe zi, în medie 5 zile). Acest procedeu duce la o creştere semnificativă (în medie de 10-12 ori) a cantității de puroi drenat, cu o rată a vindecării totale sau parțiale de 80% [15].

Un alt aspect controversat este cel legat de folosirea corticoizilor. Studii recente [13] raportează folosirea cu succes a prednisonului (1,5-2 mg/kg/zi) timp de 3 săptămâni, în medie, la 61% din cazurile de empieme la copii.

Evoluția sub tratament este „dezarmant" de lentă, în cele mai multe cazuri, în primele două săptămâni de tratament neapărând nici o modificare semnificativă. Dacă se constată, după 7-10 zile tendința la loculare, se face toracoscopie video-asistată (VAT = video assisted thoracoscopy) sub anestezie generală [14].

În empiemele stafilococice, tratamentul antibiotic va fi administrat cel puțin 6 săptămâni din care primele 3-4 pe cale parenterală (intravenos).

Bolnavii drenați incomplet dezvoltă un proces fibrinos extensiv la nivelul pleurei viscerale, producându-se pahipleurită şi, uneori, o fibroză completă la nivelul întregului hemitorace (fibrotorax). Aceşti bolnavi necesită toracotomie pentru decorticare pleurală [11].

4. Pleurezii hemoragice

Pot să apară în TBC, tumori primitive ale pleurei (mezotelioame) sau metastatice (limfoame). Tratamentul vizează boala de bază şi corectarea urgentă a hipovolemiei şi anemiei severe prin transfuzii de sânge integral sau masă eritrocitară izogrup.

Prognostic

În funcție de etiologie, prognosticul poate fi mai bun sau mai rezervat, n primele zile de boală. În cazul empiemelor, cel mai prost prognostic are stafilococia pleuro-pulmonară. Sugarii cu empieme pot fi periclitați vital prin complicații mecanice pulmonare (pneumotorax, pneumo-mediastin, fistule bronho-pleurale sau pleuro-parietale), prin complicațiile septice din bacteriemiile tranzitorii (abcese la distanță, meningită purulentă, pielonefrită acută) sau prin insuficiență respiratorie gravă, în

contextul unui ileus paralitic (toxic, hopoxic), ce ascensionează foarte mult diafragmul. Pe termen lung, prognosticul este bun, foarte rare fiind pleureziile care vor genera o insuficiență respiratorie de tip restrictiv. Prognosticul pleureziilor neinfecțioase este legat de boala de bază.

Mortalitatea a scăzut de la aproape 100% anterior „erei" antibioticelor la 6-10% (mai crescută la sugari). Prognosticul este întunecat de unele complicații cum ar fi fistulele bronhopleurale (dar se pot închide şi spontan, în faza acută a bolii, prin reexpansionarea bontului pulmonar) sau pahipleurită severă ce evoluează la fibrotorax.

Bibliografie selectivă

1. VALERIU POPESCU, CONSTANTIN ARION, DIMITRIE DRAGOMIR – *Pneumologie pediatrică* vol. II, Patologia pleurei, p. 196-216, Litografia UMF Carol Davila, Bucureşti 1993.
2. MARY ELLEN AVERY, MARY ELLEN WOHL – *Pleural effusions and empiema*, in Padiatric Medicine ed. II. Ed. Williams and Wilkins, p. 321-322, 194.
3. NAE ANGELESCU – *Tehnici elementare de chirurgie – Pleurotomia*, p. 206-219. Ed. Medicală 1985.
4. MIRCEA NANULESCU – *Urgențe în Pediatrie – Revărsatul pleural*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, p. 47-52, 1994.
5. ION ANCA – *Urgențe în Pediatrie*, ed. I, Ed. Medicală, 347-351, 1991.
6. DANIEL LEVIN, FRANCES MORRISS, GERALD MOORE – *A practical guide to pediatric intensive care – Thoracentesis and chest tube insertion*. Ed. Mosby, p. 415-422, 1979.
7. BRYANT R.E., SALMON C.J. – *Pleural empyema*, Clin Infect Dis; 22:747-762, 1996
8. FAJARDO J.E., CHANG M.J. – *Pleural empyema in children: A nation wide retrospetive study*. South Med J; 80:593-596, 1987.
9. FREIJ B.J. et al. – *Parapneumonic effusion and empiema in hospitalized children: A retrospective study of 227 cases*. Pediatr. Infect Dis J; 3:578-591, 1984.
10. SAHN S.A. – *Management of complicates parapneumonic effusions*, Am Rev Respir Dis.; 148:813-817, 1993.
11. HOFF S. J. et al. – *Parapneumonic empiema in children: Decortication hastens recovery in patients with severe pleural infections.*. Ped. Infect Dis J; 10:194-199, 1990.
12. KERN J.A., RODGERS B.M. – *Thoracoscopy in the management of empyema in children*, J Pediatr. Surg, 28:1128-1132, 1993.
13. DENEUVILLE E. et al. – *Thoracic empyema in children: A 10 year study in pulmonary pediatric center*. Service de Penumologie de l'Enfants Armand Trousseau, Paris, France, European Respiratory Society (ERS) Anual Congress Berlin, Sept. 1997.

14. ALBERTINI M., BERLIOZ M. et al. – *Video-assisted thoracoscopy (VAT) for treatment of parapneumonic empyema in young children*, Dept. of Pediatrics Hospital de l'Archet II, CHU de Nice, ERS – Anual Congress Berlin, Sept. 1997.
15. DEGREGORIO M. A., RUIZ C. et al. – *Drainage of loculate septate pleural effusions with ultrasound guided small caliber catheters and urokinase instilation in 50 patients.* Dept of Pneumology, Dept of Radiology, Hospital Clinic Zaragoza, Spain, ERS – Anual Congress Berlin, Sept. 1997.
16. MOUTON Y., DEBOSCKER Y., THABAUT A., DRUGEON H. – *Antibiotiques, Antibiotherapie – Infectologie*, Bristol-Myers Squibb, Infections des voies respiratoires inferieures, pag. 57-58, 1993.
17. OREN JOSEPH – *Pleural effusion, Empyema, and Chylothorax* in Gellis & Kagan Current Padiatric Therapy ed. 15, Ed. Saunders, p. 148-149, 1996.
18. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases – Pediatrics, 89: 161, 1992.

6.9. MALFORMAȚII PULMONARE (M. Craiu)

Malformațiile pulmonare sunt rezultatul diverselor anomalii ale dezvoltării căilor aeriene în viața intrauterină. În funcție de momentul când este întreruptă embriogeneza normală, iau naștere diverse tipuri anatomice de malformații (vezi tabelul 1).

6.9.1. Sechestrația pulmonară [SP]

SP reprezintă o masă de țesut pulmonar, provenită dintr-un proces embriogenetic anormal. SP are aspect chistic, arhitectură aberantă și vascularizație anormală provenind dintr-un vas arterial sistemic, în 85-90% din cazuri cu origine supradiafragmatică [4]. Parenchimul pulmonar ce corespunde SP este nefuncțional, nu are comunicare cu arborele traheo-bronșic, dar poate avea comunicare cu tractul gastrointestinal.

Din punct de vedere morfologic există două tipuri de SP:

a. SP intralobară;
b. SP extralobară.

a. SP intralobară – este de 3-6 ori mai frecventă decât tipul extralobar. Frecvența este egală la băieși și fete.

Țesutul pulmonar în SP intralobară este separat de țesutul pulmonar normal, dar păstrează aceeași pleură viscerală, care se continuă cu cea a parenchimului normal. Vascularizația arterială provine dintr-un vas sistemic, iar întoarcerea venoasă se face într-un vas tributar venelor pulmonare. În 65% din cazuri este localizată în stânga, în mod caracteristic în segmentele posterobazale. Rareori se descriu și asocieri cu alte malformații, precum și fistule cu tubul digestiv.

Tabelul 1. Embriogeneza pulmonară (după Weibel E. R. [5])

FAZA DE DEZVOLTARE	Embrionică	Pseudoglandulară	Canaliculară	Sac terminal	Alveolară
Vârsta de gestație (în săptămâni)	0-5	6-16 h	17-24 săptămâna 8 se închide diafragmul	25-37	+ 37
Generația bronșică (număr)	0, 1, 2, 3 ..... 7, 8-20 ...., 21-33,			24-27,	28 +
Segment anatomic	au cartilaj	NU AU cartilaj bronșic	Bronșiole nonrespiratorii	Ducte alveolare	Alveole
Tipul de malformație	Trahee	Bronhii	MACP		
	Sechestrații	Chiste bronhogenice			

Evoluție: în prima copilărie, bolnavul prezintă infecții recurente, etichetate ca pneumonii, toate având aceeași localizare – de reținut faptul că, în mod caracteristic, nu se obține niciodată vindecarea radiologică totală a așa-ziselor pneumonii, în zona de SP persistând o opacitate la mult timp după vindecarea clinică. În 50% din cazuri, diagnosticul poate fi tardiv, după vârsta de 20 ani.

b. SP extralobară – are sac pleural propriu și este complet separată de restul parenchimului pulmonar.

Poate fi localizată în mediastin, între fața inferioară a lobului pulmonar inferior și diafragm, subdiafragmatic sau intradiafragmatic. Apare în peste 90% din cazuri în stânga. Vascularizați arterială provine dintr-un vas sistemic, iar returul venos este într-o venă sistemică (vena azygos sau vena portă).

Frecvent se asociază și cu alte malformații:

- Hernie diafragmatică;
- Maladii cardiace congenitale;
- Chist bronhogenic;
- Pectus escavatum;
- Alte malformații pulmonare [malformația adenomatoidă chistică, sindromul plămânului în potcoavă, sindromul scimitar (întoarcere venoasă anormală a venelor pulmonare drepte în vena cavă inferioară), producând pe radiografia pulmonară de față un aspect de „iatagan", malformații și/sau fistule arterio-venoase pulmonare];
- Comunicări cu tubul digestiv.

Spre deosebire de forma intralobară, diagnosticul de SP extralobară se pune, de obicei, în primul an de viață, datorită repetatelor episoade de dispnee și tuse sau a dificultăților de alimentație. În forma extralobară, focul de infecție este mai mic datorită faptului că țesutul aberant este sechestrat într-un sac pleural propriu, cu excepția cazurilor în care există comunicări cu tubul digestiv.

Diagnosticul pozitiv – se poate stabili prin corelarea aspectelor anamnestice (*pneumonii recurente cu aceeași localizare*), cu cele clinice (dispnee, diminuarea murmurului vezicular, matitate – în zona sechestrată) și cu cele imagistice [aspect de opacitate persistentă, infiltrativă, cu margini flou la radiografie; aspect CT multichistic caracteristic; angiografia obiectivează vascularizația aberantă (ea este investigația paraclinică ce tranșează în mod categoric diagnosticul, în cazurile incerte), aceasta provenind dintr-un vas arterial sistemic: 75% din aorta toracică, 20% din aorta abdominală și 5% din arterele intercostale] [1].

Episoadele de acutizare sunt tratate cu antibiotice administrate pe cale intravenoasă, după criterii similare cu cele folosite în alegerea medicației la copiii cu pneumonii. Vindecarea completă se obține doar prin rezecția zonei sechestrate.

6.9.2. Chistul bronhogenic (CB)

Chistul bronhogenic (CB) reprezintă cea mai frecventă malformație pulmonară. El apare într-o etapă mai avansată a embriogenezei pulmonare, prin comparație cu sechestrația (vezi tabelul 1), ca urmare a unor anomalii în procesul de înmugurire a arborelui bronșic. Poate fi simplu sau multiplu. Există 2 tipuri de chiste pulmonare:

- Chiste intrapulmonare (70% din cazuri) – acestea pot fi de tip central (dispuse în vecinătatea hilului) sau de tip periferic (frecvent multiloculare, greu de diferențiat de malformația adenomatoidă chistică a plămânului).
- Chiste mediastinale (30% din cazuri) – acestea corespund unor rudimente de înmugurire a unor pulmoni accesorii. Sunt foarte greu de diferențiat preoperator de duplicația esofagiană sau de chistele enterice mediastinale.

Copiii cu CP devin simptomatici doar în momentul suprainfecției chistelor. Manifestările clinice sunt similare cu cele ale pacienților cu abces pulmonar și sunt dominate de vomică. Uneori se află în prim plan dispneea severă, în cazurile în care există fenomen de supapă la nivelul comunicării dintre CP și calea aeriană, acest fenomen producând o hiperinflație în tensiune a CP, cu fenomen „de masă" (deplasarea structurilor învecinate, devierea contralaterală a mediastinului, atelectazia lobului pulmonar învecinat, prin compresie bronșică extrinsecă).

Diagnosticul poate fi susținut cu mijloace imagistice, în prim plan fiind radiografia pulmonară. În 2/3 din cazuri, CP oferă imagini radiotransparente, localizate în lobii inferiori, având 2-4 cm în diametru, margini subțiri, fine și contur regulat (în mod excepțional marginile pot fi calcifiate). În cazurile cu suprainfecție au aspect asemănător abceselor pulmonare anterior vomicii și aspect hidroaeric, după vomică. CP în tensiune produc imagini hipertransparente gigante, dar limitate la un lob pulmonar. În perioada perinatală au aspect radioopac, deoarece sunt umplute cu lichid amniotic.

Alte mijloace imagistice (cu excepția echografiei – care poate sugera natura conținutului chistului) nu aduc date suplimentare și, de regulă, se efectuează preoperator: CT pulmonară, scintigrafie, angiografie, RMN toracic.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu emfizemul lobar gigant și cu hernierea viscerelor abdominale în torace (în cazurile cu anomalii diafragmatice). Diagnosticul precoce prin echografie fetală poate evita complicațiile infecțioase, prin rezecția completă în perioada perinatală (pentru chistele gigant, simptomatice). În unele cazuri grave se poate observa hidrops fetal și polihidraminos [4] – la aceștia fetii au fost încercate proceduri de chirurgie fetală, minim invazivă, pentru a evita decesul fetal sau hipoplazia pulmonului contralateral, după naștere.

6.9.3. Malformația adenomatoidă chistică a plămânului (MACP)

MACP reprezintă o malformație de dezvoltare pulmonară ce este rodusă de creşterea aberantă a unor structuri ce se aseamănă cu ronşiolele şi cu ductele alveolare. Afectează de regulă doar un lob. cest sistem de cavități anormale are comunicare cu arborele aheo-bronşic, motiv pentru care îşi poate schimba relativ rapid volumul]. În aceste căi aeriene dilatate se poate acumula aer sau mucus. rocesul de retenție accentuează fenomenul „de masă" (descris la P).

Deşi cei mai mulți copii devin simptomatici încă din primele zile de ață, la unii sugari diagnosticul întârzie până la suprainfecția MACP – acest moment, afecțiunea este cel mai frecvent confundată cu o aladie congenitală de cord cianogenă (în MACP localizate în stânga eoarece există bombare de regiune precordială, dispnee, cianoză) u cu o bronhopneumonie cu caracter abcedant (de exemplu stafilococie europulmonară) (în MACP cu alte cu alte localizări şi care au radio- gic aspect de alternanță a unor hipertransparențe cu opacități).

Examenul CT toracic oferă o imagine evocatoare pentru diagnostic: nă ce conține multiple chiste destinse excesiv, cu distorsiune a scularizației pulmonare normale (acesta „coafează" zona chistică).

Tratamentul curativ are în vedere rezecția zonei chistice, după ndecarea procesului infecțios supra-adăugat (dacă există).

6.9.4. Emfizemul lobar gigant (ELG)

ELG reprezintă o malformație pulmonară congenitală, caracterizată o distensie exagerată a unui lob pulmonar, produsă ca urmare a ui obstacol apărut în viața intrauterină la nivelul bronşiei aferente nei hiperinflate (stenoza bronşică congenitală). Acest obstacol nerează un fenomen de supapă [2].

ELG este localizat cel mai frecvent la nivelul lobului superior stâng 0% din cazuri) şi, mai rar, la nivelul lobilor mijlociu drept (24% din zuri), respectiv superior drept (18% din cazuri) [1].

Sugarul devine simptomatic încă din primele 2 săptămâni de viață, ezentând dispnee, tahipnee, tahicardie, cianoză.

Radiografiile pulmonare efectuate în perioada perinatală pun în dență o masă radioopacă, datorită retenției de lichid amniotic, ulte- apărând aspectul caracteristic de hiperinflație, cu plămân clar uni- eral – se remarcă deplasarea caudală a hemidiafragmului omonim respectiv, contralaterală a mediastinului. La examenul radioscopic, expir se constată împingerea şi mai accentuată, de partea opusă, a diastinului (balans mediastinal).

CT toracic obiectivează existența vaselor sanguine la nivelul mânului „clar", permițând astfel excluderea unui pneumotorax sau nui pneumatocel aflat în tensiune.

Tratamentul acestor pacienți are în vedere vindecarea infecției supraadăugate (dacă există) şi, ulterior, excizia lobului afectat.

Bibliografie selectivă

1. SEBASTIAN LANGE – *Radiology of Cheast Diseases*, Georg Thieme Verlag, p. 49-59, Cap. Pulmonary Malformations, 2990.
2. CREMIN B., MOVSOWITZ H. – *Lobar emphysema in infants*, Birt J Radiol, 44; 692, 1971.
3. HEYMER R., BENZ-BHOM G. et al. – *Röntgenbefunde bei kongenitalen zystischen Lungenverenderungen im Säuglingsalter*, Fortschr. Röntgenstr, 137, 451, 1984.
4. AVERY M.E., WOHL M. E. – *Pulmoanry sequestration* in Pediatric Medicine, sub redacția Avery M. E. şi First L. R., ediția a II-a, p. 324, 1994.
5. WEIBEL E.R. – *Morphometry of the human lung*, Berlin, Springer Verlag, pag. 111, 1974.

6.10. HEMOPTIZIA – CAUZE LA COPIL (A. Georgescu)

I. Infecții:
- a. tuberculoză;
- b. pneumonii (x), inclusiv pneumonii necrotizante;
- c. abces pulmonar;
- d. bronşiectazie (x) (fibroză chistică de pancreas, deficiențe imune, dischinezie biliară);
- e. infecții fungice (mai ales aspergiloză, actinomicoză sau mucormicoza bronhopulmonară);
- f. infestări parazitare (paragonimiază, echinococoză, strongiloidiază);
- g. Herpes simplex;
- h. septicemii (coagulopatie de consum).

II. Corpi străini

III. Anomalii congenitale

1. *Cardiovasculare*:
   - a. sindrom Eisenmenger;
   - b. conexiuni arteriovenoase anormale;
   - c. malformații arteriovenoase;
   - d. telangiectazia Osler-Rendu-Weber.
2. *Pulmonare*:
   - a. sechestrație pulmonară;
   - b. chiste bronhogene;
   - c. boala membranelor hialine (la nou-născut);
   - d. embolia pulmonară.

IV. Boli mediate imunologic:
a. purpura Schönlein-Henoch;
b. sindrom Goodpasture;
c. granulomatoza Wegener;
d. lupus eritematos sistemic;
e. sarcoidoză;
f. periarterită nodoasă.

V. Hemosideroza pulmonară:
a. idiopatică („esențială");
b. din infecții;
c. din alergia de lapte (sindrom Heiner)

V. Traumatisme:
a. contuzii (x);
b. fracturi traheale sau bronşice;
c. plăgi prin împuşcare.

VII. Tumori:
a. benigne: hematom, hemangiom carcinoid;
b. maligne: adenom, carcinom bronhogen.

VIII. Embolii pulmonare

IX. Cauze iatrogene:
a. postoperator;
b. postbiopsie pulmonară transbronşică (x);
c. postpuncție pulmonară diagnostică (x).

X. Alte cauze:
a. coagulopatii (x);
b. epistaxis (x);
c. endometrioza;
d. insuficiența cardiacă;
e. postterapie cu surfactant (la nou-născut);
f. icter nuclear;
g. hiperamoniemie;
h. hemoragie intracraniană;
i. prematuritate;
j. inhalația de toxine;
k. hemoglobinopatii cu infarct pulmonar.

– cauze frecvente de hemoptizie.

Bibliografie selectivă

GRIGORESCU – SIDO P.: *Tratata elementar de pediatrie*, Vol. I, Casa Cărții de Ştiință – Cluj napoca, p. 165. 1998.
ROSENSTEIN B.J.: In „Pediatric Respiratory Disease" – *Diagnosis and Treatment*, Hilman, B. C. (Edt.) W. B. Saunders Co, 1993.

3. STERN R: C.: *Hemoptysis*, in „Nelson Textbook of Pediatrics" 16th Ed. Behrman, R. E. et al. (Edts.), W. B. Saunders Co, p. 1307, 2000.

6.11. PNEUMONIA STAFILOCOCICĂ

(M. Craiu, Iustina Stan)

Pneumonia cauzată de *Staphylococcus aureus* este o afecțiune gravă, cu evoluție rapidă. Dacă nu este recunoscută şi tratată adecvat se asociază cu o mortalitate şi morbiditate crescute.

Epidemiologie. Boala prezintă un vârf de frecvență în anotimpul rece (octombrie-mai), fiind precedată adesea de o infecție virală de căi respiratorii superioare. Poate să apară la orice vârstă, dar 30% dintre pacienți au sub 3 luni şi 70% până la 1 an. Este mai frecventă la băieți.

S. aureus este găsit în mod normal pe piele şi mucoase. Purtătorii sănătoşi constituie sursa de contaminare a mediului (20-30% dintre adulți şi 30-50% dintre copiii de până la 6 ani sunt purtători). Boala apare la persoanele contaminate, atunci când are loc scăderea rezistenței organismului.

Patogenie. Stafilococii sunt coci gram pozitivi, imobili, aerobi, făcând parte din familia *Micrococcaceae*. Aspectul culturilor este folosit pentru a clasifica stafilococii în 2 mari grupe: coagulazo-pozitivi şi coagulazo-negativi. Aceste grupe pot fi subclasificate prin tipare cu ajutorul bacteriofagilor.

Stafilococul auriu este coagulazo-pozitiv, fermentează manitolul şi produce o serie de enzime. Stafilococul epidermidis este coagulazo-negativ. Enzimele stafilococice permit acestor microorganisme să invadeze țesuturile pe care le infectează. Hemolizinele stafilococice pot produce necroză tisulară, distrucție a leucocitelor şi hemoliza eritrocitelor. Leukocidina poate distruge leucocitele şi creşte permeabilitatea membranelor celulare prin interacțiunea cu fosfolipidele membranare. Toxina exfoliativă, care este produsă de unele tulpini aparținând grupului fagic II, produce boala Ritter ("scalded skin syndrome" – sindromul pielii opărite).

Unele tulpini produc enterotoxine care sunt responsabile de manifestările gastro-intestinale şi de hipotensiunea profundă, citată la unii pacienți cu infecție stafilococică. TSST-1 (toxic shock syndrome toxin 1) este codificată genetic de un fragment de 15,2 kb. Acest fragment este clasificat mai degrabă ca PI (pathogenicity island) decât ca transpozon (1).

Alte enzime secretate de unele tulpini sunt: stafilokinaza, penicilaza (β- lactamaza). Stafilococii coagulazo-negativi pot produce infecții grave (septicemia) la nou-născut şi la pacienții imunocompromişi.

Stafilococul produce bronhopneumonia confluentă, adesea unilaterală. Focarele de condensare abcedează, perforarea unui abces peribronşic permiţând pătrunderea aerului în ţesutul conjunctiv subpleural cu formarea *pneumatocelelor* (în general apar după mai multe zile de evoluţie). Suprafaţa pleurală este de obicei acoperită de o lamă fină de fibrină sau cu exsudat fibrino-purulent. Efracţia unei bule cu aer în pleura în care există deja lichid purulent sau efracţia unui abces subpleural care menţine legătura cu o bronhie permeabilă duce la formarea *piopneumotoraxului.*

Factori de risc

- pacienţi anteriori sănătoşi, după boli anergizante: rujeolă, gripă, tuse convulsivă;
- pacienţi cu anumite boli preexistente: leucemii, fibroză chistică, boli de colagen, imunodeficienţe (în special la cei cu deficite funcţionale ale granulocitelor şi la cei cu hiper-IgE), malformaţii congenitale de cord etc.;
- distrofia.

Manifestari clinice

Anamneza:

- uneori istoric pozitiv de leziuni stafilococice cutanate la sugar sau la membrii familiei
- antecedente de IACRS cu câteva zile până la o săptămână anterior bolii actuale

Debutul: de obicei brutal cu alterarea stării generale, febră înaltă, ise, instalarea rapidă a detresei respiratorii şi insuficienţei circulatorii, IRS (Systemic Inflamatory Response Syndrome). Copilul prezintă stare enerală influenţată, este obnubilat, letargic sau din contră agitat, anxios; examenul clinic se remarcă: cianoză perioronazală, extremităţi reci, gumente marmorate, tahipnee, geamăt expirator, balans toraco-abominal, bătăi de aripioare nazale, dispnee severă cu tiraj, tahicardie, potensiune, oligurie. Se pot asocia manifestări gastro-intestinale: ărsături, anorexie severă, meteorism abdominal (prin ileus paralitic), aune diareice. Examenul fizic pulmonar este variabil în funcţie de adiu. Se evidenţiază: submatitate, respiraţie suflantă, bronhofonie, luri crepitante în stadiul de condensare pulmonară; în momentul pariţiei empiemului pleural apare sindromul de revărsat pleural: matitate, olirea vibraţiilor vocale, abolirea murmurului vezicular, suflu pleuretic, mpliaţii pulmonare reduse de partea afectată etc. (vezi capitolul Pleurezii). caz de emfizem mediastinal (rar întâlnit), examenul clinic pune în idenţă şi emfizem subcutanat care fuzează la baza gâtului şi în regiunea esternală şi supraclavicular (palpator – senzaţie de "păşit în zăpadă ghețată"). Apariţia piopneumotoraxului este anunţată prin agravarea suficienţei respiratorii preexistente.

Investigaţii

Biologic:

- modificări ale hemogramei: leucocitoză cu neutrofilie şi deviere la stânga a formulei leucocitare (leucopenia–prognostic rezervat)
- anemie intrainfecţioasă
- sindrom inflamator intens pozitiv
- evidenţierea stafilococului în hemocultură, lichid pleural, SLT (secreţie laringo-traheală)
- lichid pleural: exsudat cu PMN (polimorfonucleare), 300-300 000 celule/mmc, proteine > 2,5 g/dl, glucoză scăzută (< 60 mg/dl), densitate > 1016.

Radiologic:

- iniţial aspect de bronhopneumonie cu focare confluente, micro- şi macronodulare
- ulterior, mare variabilitate a imaginilor radiologice la acelaşi pacient:
  - prin abcedare şi evacuare în arborele bronşic apar imagini hidroaerice;
  - participarea pleurală variabilă, de la reacţie minimă pleurală la pleurezie masivă;
  - piopneumotorax: plămân colabat spre hil, imagine hidroaerică cu linie netă de demarcaţie la nivel pleural sau cu imagini supraetajate datorită aderenţelor pleurale;
  - emfizem subcutanat: imagine clară în bandă, ce decolează tegumentele.

Pneumatocelele pot persita luni de zile. Evoluţia bolii este foarte lungă (6-8 săptămâni). În primele zile domină tabloul toxiinfecţios, aceasta fiind perioada cu cele mai multe decese; ulterior se consemnează evoluţie acută timp de 2-3 săptămâni – în care persistă sindromul inflamator şi semnele clinice pulmonare. Pneumatocelele vor regresa într-o perioadă mai îndelungată (până la 12 luni). Pacienţii care supravieţuiesc primei perioade pot avea o evoluţie favorabilă cu vindecare completă.

Diagnostic diferenţial

- Alte pneumonii abcedate cu revărsat pleural parapneumonic:
  1. Pneumonia cu *Klebsiella*
  2. Pneumonia cu *H. influenzae*
  3. Pneumonie pneumococică
- Pneumonia TBC parţial evacuată
- Aspiraţia de corp străin, urmată de abces pulmonar
- Malformaţii pulmonare suprainfectate
- Chist hidatic pulmonar

În caz de pneumatocele: chist pulmonar congenital, emfizem lobar gigant congenital.

Complicații

1. supurative
   - leziuni septice "metastatice": artrite septice, osteomielită, meningită, pericardită, abcese cerebrale, septicemie
2. nesupurative
   - CID (coagulopatie intravasculară diseminată)
   - accidente mecanice: pneumotorax, pneumomediastin

Empiemul, piopneumotoraxul şi pneumatocelele sunt considerate forme de evoluție a pneumoniei stafilococice şi nu complicații.

Tratament

A. Terapie suportivă:

- asigurarea funcțiilor vitale în ordinea ABC (controlul căii aeriene, eventual intubație şi ventilație mecanică la cazurile foarte grave)
- oxigenoterapie
- nutriție parenterală
- reechilibrare hidroelectrolitică şi acido-bazică
- tratamentul şocului şi al CID
- corectarea anemiei (transfuzii)

B. Terapie antibiotică: cu un antibiotic rezistent la β-lactamaze: Oxacilina, Augmentin, Cefalosporine de generația I, II, fluorochinolone. Pentru cazurile de infecție cu MRSA (Methicillin – Resistant Staph-Aureus) e dau glicopeptide: Vancomicina şi Teicoplanina sau Rifampicina, Cotrimoxazol, acid fusidic, linezolid, quinupristin/dalfopristin (4). S-au descris şi tulpini parțial sau total rezistente la Vancomicină (VRMRSA – Vancomycin Resistant Methicillin Resistant Staph. Aureus) tratate cu Fosfamicina + Rifampicina (5). Administrarea antibioticelor se va face timp de minimum 6 săptămâni din care primele 21 zile intravenos. Unii autori recomandă asocierea unui aminoglicozid în primele 2 săptămâni de tratament.

C. Drenarea colecțiilor purulente prin puncție pe ac sau cu drenaj de tip Beclaire (vezi cap. Pleurezii)

Sechele

- sechele pleurale: pahipleurita, uneori necesitând "decorticare pleurală" (< 5% din cazuri)

Prognostic: rata supraviețuirii peste 90% cu prognostic îndepărtat foarte bun

Bibliografie selectivă

LINSAY JA, RUZIN A et al – *The gene for Toxic shock toxin B, carried by a family of mobile pathogenicity island in Staphylococcus aureus.* Mol. Microbiol 1998;29 (2): 527-43.

KLEIN JO – *Pneumonia, Gellis and Kagan's*: Current Pediatric Terapy, p 54, W. Saunders, 1996.

3. WINNIE, GB.: *Pneumothorax*, in Nelson Textbook of Pediatrics, Ed. a 17-a, Ed. W.B. Saunders Co, 2004, p 1463.
4. GILBERT DN, MOELLERRING RC, SANDE MA – *The Stanford Guide to Antimicrobial Therapy* ,ed 33, 2003, pag 50.
5. MMWR 27:264,1997.
6. CHIN T.W., NUSSBAUM E., MARKS M. – *Bacterial pneumonia*. In Hilman B.C.: Pediatric Respiratory Disease, W.B. Saunders Comp, 1993, p 271-276.

6.12. PNEUMONIA CU PNEUMOCYSTIS (PCP)

(M. Craiu, A. Georgescu)

Infecția pulmonară cu *Pneumocystis jiroveci* (denumirea mai veche: *Pneumocystis carinii*) [1] este cea mai frecventă infecție cu agenți oportuniştişi, la pacienții cu SIDA [2]. Pe baza analizei biochimice a secvenței acizilor nucleici, *Pneumocystis jiroveci* a fost reîncadrat ca fung, deşi anterior era inclus în familia protozoarelor [3].

PCP apare şi la imunodeprimații prin alte mecanisme decât infecția HIV:

- pacienții oncologici care primesc citostatice;
- pacienții care primesc un tratatment imunosupresiv pentru menținerea unui organ transplantat recent;
- pacienții cu imunodeficiențe primare;
- bolnavii cu limfom Hodgkin;
- prematurii cu vârste gestaționale foarte scăzute;
- sugarii atrepsici.

În SUA incidența anuală a PCP la pacienții cu SIDA este de 30-40% [8]. PCP este o afecțiune extrem de severă, rata de deces la fiecare nou episod fiind de 20%, în cazul pacienților cu infecție HIV [3].

Persoanele imunodeprimate sunt la risc de a dezvolta PCP dacă:

- au niveluri de $CD4^+ < 200/mm^3$
- au niveluri de $CD4^+ < 300/mm^3$ şi au avut deja altă infecție cu germeni oportuniştişti
- au avut un episod de PCP şi nu primesc profilaxie

Debutul bolii este consemnat la prematuri între 2 şi 12 săptămâni de viață. Tabloul clinic este dominat de impresionanta discrepanță între "sărăcia" anomaliilor obținute prin examen clinic obiectiv (nu se auscultă raluri sau anomalii ale murmurului vezicular) şi "dramatismul" detresei respiratorii: tahipnee cu valori foarte ridicate, la sugar > 100/min, balans toraco-abdominal, bătăi de aripioare nazale, geamăt expirator scurt, mişcări ample de piston ale capului. Pacienții pot avea paloare, transpirații profuze, febră (dar în multe cazuri nu au!) şi tuse neproductivă. Durata bolii la copiii tratați se poate prelungi pe 10 – 50 zile.

De asemenea în contrast cu tabloul clinic obiectiv "sărac" este şi aspectul radiologic, care pune în evidenţă anomalii severe, bilaterale, difuze: de la imagini micro- şi macronodulare la imagini opace confluente cu aspect tipic de "geam mat"; regiunile apicale pulmonare sunt în general ultimele afectate. La unii pacienţi pot exista şi alte anomalii radiologice, care sunt rezultatul unor complicaţii mecanice: pneumotorax cu aspect de "căpăţână de zahăr" (bontul pulmonar nu este colabat în hil, datorită induraţiei extreme a acestuia); pneumomediastin, aer fuzat în ţesutul celular subcutanat de la baza gâtului.

Diagnosticul de certitudine se pune pe baza izolării din aspiratul bronşic (BAL – bronchoalveolar lavage), din material recoltat prin biopsie transbronşică bronhoscopică, prin puncţie percutană transtoracică sau prin biopsie pulmonară deschisă, a agentului cauzal, prin coloraţii specifice: Giemsa (pentru nucleii trofozoizilor sau pentru diferitele stadii de dezvoltare intrachistică), albastru de toluidină (pentru chisturi) sau impregnare argentică (pentru pereţii chisturilor). O tehnică mai elaborată de diagnostic este folosirea anticorpilor monoclonali, pentru microscopia cu imunofluorescenţă [4].

Tratamentul are ca principal obiectiv combaterea hipoxemiei extreme (PCP este afecţiunea care produce la sugari unul din cele mai dramatice tablouri clinice de hipoxemie). Acest deziderat se poate obţine cu oxigenoterapie în flux liber, pe masca sau cu prongs nazal, dar în unele cazuri este necesară intubaţia pacientului.

Tratamentul etiologic se poate face cu Cotrimoxazol (considerat de către FDA medicamentul de elecţie) 20 mg/kgc/zi trimetoprim (TMP), divizat în 4 prize, de preferat intravenos, timp de 14 – 21 zile [8]. Mai pot fi folosite şi pentamidina, trimetoprimul asociat cu dapsona, atovaquona, primaquina asociată cu clindamicina [5, 6]. Asocierea corticoterapiei sistemice este utilă pentru cazurile severe, crescând şansele de supravieţuire la pacienţii cu hipoxemie marcată.

Profilaxia se face fie cu administrare orală de Cotrimoxazol, 5 mg/kgc/zi TMP, zilnic sau chiar la 2 zile interval, dapsona oral, zilnic sau aerosoli cu pentamidina 300 mg/6 cc ser fiziologic o dată pe lună [6]. Profilaxia va fi continuată atât timp pacientul are imunodepresie severă cu niveluri de $CD4^+ < 200/mm^3$

Dacă nivele de $CD4^+ > 300/mm^3$ se menţin pe o durată mai mare de 3 luni se poate opri profilaxia [6].

Mortalitatea este extrem de ridicată la pacienţii netrataţi (aproape 100%), scăzând la 25-50%, atât timp cât pacientul tratat rămâne într-o stare de imunodepresie severă. Tratamentul precoce scade riscul de deces la 10 – 30%. Vindecarea completa apare doar după o lungă durată de timp (de obicei mai mare de 6 luni de la episodul acut [7]). Riscul de recurenţă al PCP rămâne pe toată durata persistenţei imunodeficienţei.

Bibliografie selectivă

1. STRINGER JR, BEARD CB, et al – *A new name (Pneumocystis jiroveci) for Pneumocystis from humans*. Emerg Infect Dis 2002; 8: 891-896.
2. *Pneumocystis Pneumonia (PCP) – Fact Sheet 15; The New Mexico AIDS InfoNet*, 6 Febr 2004; www.aidsinfonet.org
3. FERNANDES CMB – *Pneumonia in Imunocompromised.* eMedicine 31 Aug 2004. www.eMedicine.com
4. RUFFOLO JJ – *Pneumocystis carinii cell structure*. In *Pneumocystis Carinii Pneumonia* sub red. Waltzer PD, edit Marcel Dekker, 1994, 25 – 43.
5. *Pneumocystis Infection (Pneumocystis jiroveci), Parasites and Health, site-ul Center for Disease Control*, 2 July 2003, www.dpd.cdc.gov
6. GILBERT ND, MOELLERING RC, SANDE MA – *The Stanford Guide to antimicrobial therapy,* 2003, pagina 92.
7. SIMONDS RJ, OXTOBY MJ et al – *Pneumocystis carinii pneumonia among US children with perinatally HIV aquired infection.* JAMA 1993; 270: 470.
8. HUGHES WT – *Pneumocystis carinii* in *NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS* Ed 17th Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (editori) Ed. SAUNDERS, 2004, 1154-5.

6.13. TUSEA LA COPIL (Iustina Stan)

Tusea reprezintă unul din cele mai frevente motive pentru care se solicită consultul atât la cabinetele de asistenţă primară cât şi în cabinetele de pediatrie (1).

Tusea este un act reflex, declanşat prin stimularea receptorilor de iritaţie situaţi de la faringe până la bronhiolele terminale. Există arii tusigene şi la nivelul pleurei, diafragmului, pericardului, conductului auditiv extern (2).

Tusea acută însoţeşte orice infecţie de căi respiratorii (rinofaringită, rinite, adenoidite, laringită acută, traheite, bronşite, bronşiolită, sinuzite, pneumonii etc.), dispare o dată cu rezolvarea infecţiei acute. Mai poate apărea (extrem de rar la copil) în edem pulmonar, injurie termică sau chimică (inhalare de fum, intoxicaţii cu substanţe volatile), embolie pulmonară, hemoragie pulmonară.

Tusea cronică este definită ca tusea zilnică, cu durată mai mare de 4 săptămâni sau ca prezenţa a cel puţin 2 episoade de câte 2 săptămâni în ultimele 12 luni (3). Cele mai frecvente cauze de tuse cronică (după Boat FT, 1996) sunt:

- Hipersensibilitatea postinfecţioasă a receptorilor tusei
- Astmul

- Sidromul pertussis
- Sinuzita cronică
- Refluxul gastroesofagian cu sau fără aspirație
- Aspirația de corpi străini
- Bronşiectazia, fibroza chistică, dischinezia ciliară, imunodeficiența
- Aspirația recurentă prin incoordonare faringiană: palatoschisis, fistula esotraheală
- Compresiune bronşică extrinsecă
- Traheo- şi bronhomalacia
- Tumori endobronşice
- Tuberculoza endobronşică
- Tuse psihogenă
- Fumatul activ/pasiv

Poate fi determinată de asemenea de hiperreactivitatea bronşică, inita cronică, anomalii anatomice: inele vasculare, fistule traheobronşice, hist pulmonar, pneumonii de aspirație recurentă, abces pulmonar, neumonii fungice, histoplasmoza, hemosideroza pulmonară idiopatică, xpunere la iritanții din mediu, consum de droguri pe cale aeriană, isfuncție neurologică, consum de medicamente (IEC).

În funcție de vârsta copilului cele mai frecvente cauze ale tusei:

Sugar:

- Infecții – RSV, Pertussis, Chlamydia, TBC
- Reflux gastroesofagian (cu sau fără aspirație)
- Hipersensibilitate bronşică (asociată la expunerea la fum, aer rece, teren atopic)
- Fibroză chistică
- Anomalii congenitale: inele vasculare, chisturi pulmonare

Preşcolar:

- Infecții recurente de căi respiratorii
- Hiperreactivitatea bronşică
- Aspirare de corp strain
- Expunere la poluanți atmosferici
- TBC
- Boli supurative pulmonare: fibroză chistică, bronşiectazii

Şcolari:

- Sinuzită
- Astm bronşic
- Boli pulmonare supurative
- Fumat
- Psihogenă

Aprecierea corectă în timpul anamnezei a caracterului tusei, a momentului de apariție şi a contextului în care se agravează alături de examenul fizic complet şi investigații standard sunt indispensabile stabilirii unui diagnostic corect.

În cadrul anamnezei vom insista asupra următoarelor: istoricul naşterii (suferința la naştere, ventilație mecanică), antecedente de infecții, spitalizări anterioare, expunerea la praf, animale de casă, fum (de tutun, sobă/aer condiționat), existența terenului atopic la copil şi în familie, contact TBC, condiții de apariție, agravare, caracterul tusei, simptome asociate: febra, conjunctivita, secreții nazale, vărsături, dureri toracice etc.

În funcție de tipul tusei ne putem orienta asupra etiologiei probabile a acesteia:

Tipul tusei	Afecțiune probabilă
Discontinuă, uşoară, productivă	Bronşită, bronşiolită, FC, bronşiectazie
Metalică	Traheită, tuse habituală
Paroxistică (+/- vărsături)	FC, tuse convulsivă, sindrom pertusoid, corpi străini
Tuse pertusoidă	Pneumonii, infecții cu *Chlamydia*, adenovirus, VSR, *Mycoplasma pneumoniae*
Cu stridor	Obstrucție laringiană, tuse convulsivă
Severă, la trezirea din somn dimineața	FC, bronşiectazie, bronşită cronică
După efort important	Astm indus de efort, FC, bronşiectazie
Dispare în timpul somnului	Tuse habituală, stare hipersecretorie uşoară în AB, FC
Asociată cu wheezing	Hiperreactivitate bronşică

Tusea nocturnă este caracteristică sinuzitelor, alergiilor (şi la substanțe care se găsesc în camera copilului), hiperreactivitate bronşică, bronşite, bronşiectazii. Tusea la trezire frecvent cu semnificația unei producții crescute endobronşice: astm bronşic, bronşite, bronşiectazii, fibroză chistică. Tusea cu caracter sacadat se poate întâlni în infecții cu *Chlamydia*. Tusea care trezeşte copilul noaptea reprezintă în majoritatea cazurilor expresia unui proces patologic.

În cursul episoadelor de tuse persistentă pot apărea complicații: dureri ale peretelui toracic, rupturi ale venelor conjunctivale, nazale, sincopă, agravarea unei hernii ombilicale existente, vărsături (tusea emetizantă), incontinență urinară, prolaps rectal, perturbarea aportului de lichide oral.

Examenul fizic va urmări în primul rând: cântărirea copilului (asocierea cu semne de malabsorbție este foarte importantă), evidențierea unor semne de teren atopic (dermatita seboreică, dermatita atopică, prurigo cronic etc.), prezența unor semne de hipoxie (cianoză, degete hipocratice), examenul complet al aparatului respirator cu aprecierea rapidă a semnelor de eventuală insuficență respiratorie. Vor fi consemnate orice modificări evidențiate în cadrul examenului clinic complet (ex: faringe hiperemic, puncte otice dureroase, puncte sinusale dureroase, cefalee, examen neurologic etc.).

Investigațiile complementare se pot împărți în:

– *investigații standard*:
- Examen radiologic (pulmonar, sinusal)
- IDR la 2 U PPD
- Ex. ORL
- Ex. de spută (macroscopic, citologie, culturi)
- Ex. secrețiilor nazale
- Hemogramă

– *de specialitate*:
- Testul sudorii
- Imunologice (important IgA, IgE specifice)
- Alergologice (teste cutanate)
- Explorarea funcțională pulmonară (spirometrie, pletismografie, testarea bronhomotricității)
- Evidențierea refluxului gastroesofagian: monitorizarea pH-ului esofagian, ecografie)
- Bronhoscopie +/- bronhografie
- Computer tomografie
- Examene virusologice

Se pot face (mai ales în țările cu dotare tehnică mai bună) și investigații de înaltă performanță: determinarea markerilor inflamatori, lavaj bronhoalveolar, oxid nitric exalat, ex. microbiologice de înaltă performanță, ex. virusologice cu determinarea antigenelor virale, anticorpi virali, anticorpi monoclonali, hibridizare a ADN, biopsie de mucoasă bronșică, biopsie pulmonară s.a.

Evaluarea completă și complexă a fiecărui copil cu tuse cronică ucând la diagnosticarea corectă a bolii permite administrarea precoce tratamentului, în unele boli influențând calitatea vieții pacientului pe ermen lung (astm bronșic, fibroză chistică etc.).

Tratamentul tusei cronice la copil va fi tratamentul etiologic (în cazul care cunoaștem etiologia). Până la precizarea diagnosticului medicația dministrată trebuie să respecte anumite principii:
- În cazul tusei spastice se adminstrează calmante ale tusei, adaptate vârstei copilului (oxeladine citrat, dextrometorfan, codeine etc.)

- În cazul tusei productive se vor administra mucolitice (acetilcisteina, ambroxol, bromhexina, carbocisteina etc.) și se va asigura un aport suplimentar de lichide

Bibliografie selectivă

1. ROBERT C. STERN – *An Approach to recurrent or Persistent Lower Respiratory Tract Symptoms in Children*, Nelson, Textboock of Pediatrics, Ed. a XVII-a, Ed. W.B. Saunders Co, 2004, p 922.
2. VALERIU POPESCU – *Patologia aparatului respirator la copil*, Ed. Teora, 1999, p.678-681.
3. CERNATESCU IOAN – *Tusea cronică persistentă la copil*, Tratat de Pediatrie, sub redacția E. Ciofu, C. Ciofu, ed. I, Ed. Medicală, 2001, p 260-262.
4. BOAT F.T, ORENSTEIN D.M. – *Chronic or Recurent Respiratory Symptoms*, Nelson Textbook of Pediatrics, ed a XVII-a, Ed. W.B. Saunders Co., 2004, cap 362, p 1236-1237.

6.14. CAUZE DE INSUFICIENȚĂ RESPIRATORIE

(M. Craiu, Iustina Stan)

A. Cauze extrinseci (non-pulmonare)

a. *Depresia centrului respirator*
- Efect depresor medicamentos (la doza terapeutica sau în cazul supradozarii de benzodiazepine, barbiturați, sedative, hipnotice)
- Traumatism cranian
- Anomalii vasculare la nivel SNC (infarct, embolie)
- Encefalita, meningită
- Hipertensiune intracraniană
- Poliomielită cu afectare bulbară

b. *Boli neuromusculare*
- Boala Werdnig – Hoffmann (amiotrofie spinală tip I)
- Sindrom Guillain – Barré
- Miastenia gravis
- Distrofii musculare progresive (ex. boala Duchenne)
- Secțiune/compresie de măduvă (traumatică)

c. *Anomalii de "cutie" toracică*
- Distrofie asfixiantă Jeune
- Cifoscolioză severă
- Traumatism de grilaj costal (cu/fără volet costal)
- Obezitate severă (sindrom Pickwick)
- Ascensionare diafragmatică (ascită, tumori abdominale gigante)
- Hernie diafragmatică cu ascensionare jejuno-ileala în torace

d. Anomalii pleurale
- Revărsat pleural masiv (pleurezie, chilotorax)
- Pneumotorax (cu/fără supapă)

B. Cauze intrinseci (pulmonare)

a. Boli pulmonare obstructive
- Astm, Status astmaticus
- Mucoviscidoză
- Emfizem pulmonar
- Bronşiolită obliterantă
- Sindromul cililor imobili
- HTP prin hiperdebit pulmonar (în cadrul MCC cu şunt stg – dr important)

b. Boli pulmonare restrictive
- Edem pulmonar
- ARDS, ALD (adult respiratory distress syndrome, acute lung disease)
- Fibroze pulmonare (congenitale sau dobândite)
- Sarcoidoză
- Sclerodermie
- Atelectazii (obstrucţie bronşică intrinsecă – corp străin, "dop de mucus", ţesut de granulaţie; obstrucţie bronşică extrinsecă – adenopatie traheobronşică, tumori)
- Malformaţii bronhopulmonare (chiste pulmonare, bronşiectazii, sechestraţie pulmonară, malformaţie adenomatoidă chistică, emfizem lobar gigant)
- Pneumonii masive de diverse etiologii

c. Boli pulmonare vasculare
- Embolie pulmonară
- Vasculită (LES, Churg-Strauss)
- Limfangiectazie pulmonară

Cauze care produc exacerbarea insuficienţei respiratorii la pacienţii cu pneumopatii cronice

A. Infecţiile căilor aeriene (pneumonie, bronşită, laringită)
B. Febră
C. Bronhospasm (inhalare de alergene, subst. iritante, medicamente bronhoconstrictoare)
D. Modificarea cantităţii sau vâscozităţii secreţiilor din bronşii (infecţii, exces de mucolitice, ventilaţie mecanică – aspiraţie insuficientă, umidifiere inadecvată)
E. Alterarea clearance-ului mucociliar (infecţii, în special virale, inhalaţie fum, aspiraţie hidrocarburi, înec)

F. Aspiraţie în trahee (reflux gastro-esofagian, ECI cu incoordonare velopalatină, vărsături la pacientul comatos, gavajul incorect)
G. Administrare inadecvată de sedative, narcotice, anestezice
H. Oxigenoterapie inadecvată prelungită ($FiO_2 > 0,7$)
I. Traumatisme şi proceduri chirurgicale
J. Bronhoscopie
K. Pneumotorax
L. Boli cardiovasculare (insuficienţă cardiacă, embolie pulmonară, MCC)
M. HTA.

7. APARATUL CARDIOVASCULAR

7.1. ABORDAREA COPILULUI CU SUFLURI CARDIACE. DIAGNOSTICUL CARDIOPATIILOR CONGENITALE

(D. Predescu)

Definiție

Malformația congenitală de cord (MCC) este o anomalie structurală acroscopică a inimii sau a marilor vase intratoracice, care este sau deveni semnificativă funcțional [1].

Argumente

Elementele care ne fac cel mai adesea să ne gândim la posibilitatea ei cardiopatii congenitale sunt:

Pe plan clinic:

– suflul cardiac;

– desaturația/cianoza;

– dispneea (sau alte semne de insuficiență cardiacă, de exemplu patomegalia).

Pe plan paraclinic:

– cordul mare (radiologic).

Dintre acestea, suflul cardiac este de departe motivul cel mai frecvent trimitere la cardiopediatru. Cu toate acestea, el nu este nici cel mai nsibil, nici cel mai specific şi nici cel mai precoce dintre semnele ociate cu MCC. El este un „pretext" pentru o evaluare clinică completă vederea identificării unei posibile malformații congenitale de cord. pitolul îşi propune să ofere câteva repere în evaluarea aparatului diovascular la copil.

Valoarea examenului clinic în diagnosticul MCC

Prevalența MCC scade cu vârsta; la naştere este de 3-9,3/1000 cuți vii (2-5).

MCC sunt diagnosticate într-o proporție de cca. 50% în prima tămână de viață, 88% până la vârsta de 1 an şi 98% până la vârsta 4 ani [3].

Valoarea predictivă a suflului cardiac pentru o MCC depinde de:

- vârsta copilului;
- caracterul suflului;
- patologia asociată şi
- experiența examinatorului.

În primele 48 de ore, prevalența suflului variază între 0,9-77,4% e invers proporțională cu dimensiunea studiului) (4-7).

Valoarea examenului clinic în această perioadă poate fi cuantificată într-o oarecare măsură:

- Dacă se percepe un suflu în primele 14 zile de viață sunt circa 54% [4] – 84% [8] şanse ca acesta să fie determinat de o malformație cardiacă. Riscul scade la 44% la vârsta de 6 săptămâni [9].
- Dacă examinarea suflului se face de către un cardiopediatru, valoarea predictivă pozitivă pentru o MCC (MCC prezentă) este de circa 89%, iar cea negativă (suflu inocent) este de 83,3% [8].
- Unul din 6 nou-născuți diagnosticați cu suflu inocent de către un cardiopediatru are MCC (DSV mic) [8].

Un alt studiu atrage atenția că mai mult de jumătate (55%) din cardiopatiile diagnosticate până la vârsta de 1 an nu au manifestat suflu la examinarea neonatală [4]. Printre acestea se numără mai mult de jumătate din DSV, aproape toate cardiopatiile complexe, majoritatea SAP, RVPAT etc. Acest procent scade la 35,3% la examinarea de la vârsta de 6 săptămâni.

La examinarea de la vârsta de 6 săptămâni, nici unul dintre cei 22 sugari cu suflu considerat inocent nu a avut MCC [9].

În perioada 2 ani-adolescență, examenul clinic efectuat de un cardiopediatru are o sensibilitate de 96%, o specificitate de 95%, o valoare predictivă pozitivă de 88% şi o valoare predictică negativă de 98% [11].

Valoarea examenului radiologic de torace, EKG şi ecocardiografic în diagnosticul MCC

Examenul radiologic de torace şi cel EKG nu sunt recomandate pentru *stabilirea diagnosticului* la un sugar sau copil asimptomatic care este examinat pentru prima oară pentru suflu cardiac [10, 11]. Acestea pot ajuta doar la *evaluarea* unui copil la care există suspiciunea sau certitudinea unei MCC. Dacă malformația cardiacă nu poate fi exclusă pe criterii clinice, singura care poate face aceasta este ecocardiografia doppler-color.

Ecocardiografia, deşi are valoare diagnostică în cazul suspiciunii de MCC, nu-şi are rostul la pacienții diagnosticați clinic cu suflu inocent [11].

ÎN evaluarea inițială a unui copil cu suflu, soluția cost-eficiență este trimiterea la cardiopediatru şi nu trimiterea direct la ecografist [12].

Concluzii:

- Toți nou-născuții cu suflu trebuie să fie îndrumați la cardiopediatru. Nici unul dintre cei diagnosticați clinic cu suflu inocent şi reevaluați echo-doppler nu avea o formă de MCC cu şanse de a deveni semnificativă hemodinamic.
- Absența suflului nu exclude o MCC, iar ignorarea acestui fapt poate duce la o întârziere a diagnosticului şi, deci, a tratamentului.

- Copilul trebuie reexaminat periodic deoarece o MCC care nu a prezentat suflu la examinarea neonatală îl poate dezvolta ulterior.
- După perioada neonatală creşte valoare examenului clinic în excluderea MCC la un copil cu suflu.

Motivele întârzierii diagnosticului malformaţiilor cardiace sunt mul-le. Printre acestea:

- absenţa suflului în perioada neonatală, legată de condiţiile hemodinamice ale diferitelor malformaţii cardiace;
- zgomot în cabinetul unde se efectuează examinarea;
- dificultatea examinării sugarului determinată de faptul că, de multe ori, acesta plânge, se mişcă sau respiră zgomotos în cursul examinării;
- nefamiliaritatea examinatorului cu evaluarea unor modificări subtile ale zgomotelor sau suflurilor cardiace;
- lipsa consultului medical după externarea din maternitate. De asemenea, ignorarea unui suflu decelat la externarea din maternitate [9].

Examenul clinic

Vârsta pacientului

Vârsta pacientului în momentul prezentării poate dicta natura omaliei precum şi urgenţa cu care trebuie intervenit.

Istoricul

Acesta cuprinde date despre familie, despre sarcină, evoluţia rinatală, greutatea la naştere (Gn), vârsta gestaţională (VG) şi eventuale mptome de boală cardiovasculară.

- *Familia*: moarte subită (inclusiv SIDS), cardiomiopatie hipertrofică la rude de gr. I (risc > 20% de boală), cardiopatie la mamă sau la rude de gr. I. Istoricul de avorturi spontane sau feţi morţi nu se corelează cu un risc crescut de MCC la progenituri.
- *Sarcina*: istoric de expuneri (alcool, medicamente – amfetamine, hormoni, anticonvulsivante, virusuri – CMV, rubeolic etc., diabet de sarcină – risc 30%: CMH, TMV, DSV).
- *Istoricul naşterii, evoluţia perinatală*: suferinţa la naştere (persistenţa circulaţiei fetale).
- *VG şi Gn*: majoritatea nou-născuţilor cu MCC sunt mici pentru VG (exc. TMV, SP şi SCSH).

Semne şi simptome de boală cardiacă

Examenul fizic

Trei aspecte se urmăresc iniţial:

1. Starea de nutriţie a copilului, aspectul general şi severitatea detresei arată urgenţa cu care trebuie conduse investigaţiile iniţiale şi tratamentul (ABC!).
2. Cianotic sau nu?
3. Copilul pare bine, cu simptome minime/asimptomatic?

Apoi:

Pe plan general:

Rata creşterii (greutate şi înălţime) – falimentul creşterii poate fi determinat de ICC (edem pulmonar şi debit cardiac scăzut), de hipoxemia cronică şi de consumul caloric crescut (tahipnee, tahicardie); se corelează cu durata, severitatea bolii şi eficacitatea tratamentului.

Probleme de alimentaţie (inapetenţă, oboseală precoce, diaforeză, tahipnee, dispnee) – semne de ICC.

Toleranţa la efort (la sugari – vigoarea şi durata suptului; la preşcolari – capacitatea de a urca scările sau de a merge timp mai îndelungat; copii – capacitatea de efort comparativ cu prietenii de joacă; după vârsta de 5-6 ani poate fi efectuată proba de efort cu scara rulantă) – redusă din pricina ICC şi a hipoxemiei.

Culoarea (*cianoza şi paloarea*) – paloarea denotă vasoconstricţie periferică (vezi şi capitolul de „cianoză").

Trăsături dismorfice – prezenţa a 3 malformaţii minore vizibile asociază în 90% din cazuri o malformaţie majoră ocultă; unele sindroame malformative sunt reputate a avea risc mare de MCC asociate (ex. Down).

Hipocratism digital – (raportul dintre grosimea indexului la nivelul bazei unghiei şi la nivelul articulaţiei interfalangiene distale > 1) hipoxemie cronică, policitemie.

Pe plan respirator:

Frecvenţa respiratorie (copilul trebuie să fie nemâncat şi liniştit; se măsoară pe un minut) – tahipneea este o consecinţă a creşterii fluxului sanguin pulmonar;

Efortul respirator – dispneea (efortul respirator crescut) este o manifestare a stazei sanguine pulmonare ca urmare a scăderii drenajului venos pulmonar.

Infecţii respiratorii repetate – ca urmare a compresiei căilor respiratorii de către vasele congestionate.

Tabelul 1. Alura ventriculară şi frecvenţa respiratorie normale în funcţie de vârstă

Vârstă	Media		– 2DS		+ 2 DS	
	AV	FR	AV	FR	AV	FR
Naştere	140	35	90	20	190	50
1 lună	130	40	85		175	
6 luni	130		85		175	
12 luni	115	25	75	18	155	30
10 ani	95	18	65	15	130	25
18 ani	80	16	60	13	105	20

Adaptat după Davenport; Waring, Cook şi Cross.

Pe plan circulator:

Pulsul – periferic, central (la femurală, comparativ cu radiala sau brahiala pentru a aprecia diferența de intensitate, sugestivă pentru o coarctație de aortă, sau „întârzierea", sugestivă pentru atrezie de aortă sau SAo severă);

- pulsul „săltăreț" – PCA larg, IAo, TAC;
- pulsul paradoxal (TAS mai mare în expir decât în inspir) – o diferență mai mare de 10 mmHg este semnificativă; apare în pericardita constrictivă, tamponada cardiacă, ICC, hiperinflație pulmonară severă (astm);
- puls alternant (semnul Traube) – un puls alternativ puternic și slab (poate fi apreciat și cu ajutorul tensiometrului): insuficiență cardiacă stângă de tip sistolic – severă.

TRC – normal < 2" (se evaluează la copilul normotermic, la temperatura de confort).

Pulsoximetria – considerată a V-a metodă de investigație clinică după inspecție, palpare, percuție și auscultație: se înregistrează comparativ la un membru superior și un membru inferior (SCSH, SAo severă, atrezie de aortă); o desaturare poate atrage atenția asupra unei MCC cianogene înaintea apariției cianozei.

Ficatul – dimensiunea pe l.m.c. (crescută în ICC).

Splina – splenomegalia nu este un semn de ICC; prezența ei la un pacient febril, cu suflu sugerează endocardită.

TA – manșeta trebuie să acopere 2/3 din lungimea brațului măsurată de la acromion la epicondilul lateral; măsurarea se face prin metoda auscultatorie (mai fidelă decât cea palpatorie sau metoda flush-ului) comparativ la membrele superioare și între un membru superior și un membru inferior TA este cam cu 10 mmHg mai crescută la membrul inferior, decât la membrul superior; se măsoară cu aceeași manșetă; la sugar poate fi egală, însă niciodată mai mică. Diferențiala!

Auscultația craniului și ficatului (la nou-născutul cu semne de ICC și cord mare) – fistule arterio-venoase.

Examinarea zonei precordiale:

– *deformarea*: supraîncărcare de volum cronică a ventriculului drept;

– *șocul apexian*: normal se limitează la un spațiu intercostal indiferent de vârstă și este localizat în sp IV i.c./l.m.c la sugar și în sp V i.c./l.m.c. la adolescent;

– *freamăt, palparea în furculița sternală*: SAo, SAP.

Auscultația inimii – auscultația se face în toate focarele cardiace atât cu diafragma, cât și cu pâlnia, cu copilul așezat în clinostatism, în șezut și în ortostatism. Se apreciază ritmul, zgomotele cardiace, suflurile cardiace și modificarea lor cu timpii respiratori, cu poziția și la diferite manevre (Valsalva, ghemuire).

Tabelul 2. Valorile normale ale presiunii sanguine în funcție de vârstă

Vârstă	Presiunea sistolică (mmHg)	Presiunea diastolică (mmHg)
Naștere (12 h, < 1 000 g)	39-59	16-36
Naștere (12 h, 3 kg)	50-70	25-45
Nou-născut (96 h)	60-90	20-60
Sugar (6 luni)	87-105	53-66
Preșcolar (2 ani)	95-105	53-66
Școlar (7 ani)	97-112	57-71
Adolescent (15 ani)	112-128	66-80

Valorile sunt luate din următoarele surse: **Nou-născut**: Versmold H și colab: Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610-4220 g. Pediatrics, 1981; 67:107. Extremele sunt între P_{10}–P_{90}. **Copii**: Horan M. J. Presidente: Task Force on Blood Pressure Control in Children. Pediatrics, 1987, 79:1. Extremele sunt între P_{50}–P_{90}.

Reprodus din Hazinski MF, Children are different. In: Hazinski MF, ed. Nursing Care of the Criticaly Ill Child, 2nd ed. St. Louis Mo: Mosby Year Book; 1992.

Tabelul 3. Zgomotele cardiace

Zgomotul	Modificarea	Exemple
Z1	Diminuat	Scăderea contractilității (ex. miocardita), P-R crescut, IM severă
Z1	Accentuat	Creșterea debitului cardiac (febră, anemie, emoție), SM, P-R scurt
Z2	Unic, accentuat	TMV, Fallot, TAC, HTAP
Z1 & Z2	Diminuat	Scăderea ratei și volumului de ejecție al VS (scăderea DC): miocardită, pericardită lichidiană masivă
Z2	Dedublare largă, de obicei „fixă"	DSA, BRD
Z2	Dedublare largă, variabilă cu respirație	DSV sau PCA sunt mari, SAP, dilatație idiopatică de AP
Z2	Dedublare paradoxală	WPW tip B, BRS, SAo severă

După Garson A. jr., Bricker J. T., Fischer D. J., Neish S. R.: The Science and Practice of Pediatric Cardiology 2nd ed. 1998, Williams & Wilkins: pg. 708.

Ritmul poate varia cu ritmul respirator și **acesta este un semn de cord normal**.

Zgomotele cardiace:

- Z1 – închiderea valvelor AV (întâi mitrala).
- Z2 – închiderea sigmoidelor (Ao și apoi AP). O bună apreciere a Z2 este crucială! Z2 este în mod normal dedublat la sfârșitul inspirului și unic în expir. Acesta este un semn de cord normal.

- Z3 – protodiastolic, determinat de umplerea ventriculară rapidă (poate fi perceput în mod normal, mai frecvent la adolescent) – exagerat de creşterea debitului cardiac (febră, efort fizic, DSA, DSV, PCA, IM severă).
- Z4 – presistolic, după sistola atrială – aproape întotdeauna patologic, denotă alterarea complianţei ventriculare (CMH, fibroelastoză endocardică, HTA).
- Zgomote ejacţionale („Clic-uri") – SAo (sau bicuspidie Ao) sau SAP, dar pot fi produse şi de dilataţii de Ao sau AP. Cele de la AP se modifică cu respiraţia (se accentuează în expir).

„Clic-ul" mezosistolic de prolaps de valvă mitrală – se accentuează în ortostatism sau în poziţia ghemuit; poate fi însoţit de un suflu telesistolic.

SUFLURILE. EVALUAREA SUFLULUI LA COPIL

Suflurile sunt unde sonore perceptibile, determinate de fluxul sanguin.

În perioada 2 ani – pubertate, suflurile inocente ating un maximum, iar cardiopatiile malformative sunt foarte rare.

Suflurile sistolice – încep o dată sau imediat după Z1 şi se termină înaintea lui Z2.

- suflurile holosistolice: rectangular, aceeaşi intensitate pe tot parcursul sistolei – DSV, regurgitare (IM, IT);
- suflurile ejecţionale – crescendo-descrescendo; stenoză la ejecţie (SAP, SAo); majoritatea suflurilor inocente sunt ejecţionale;
- suflurile protosistolice: apar cu Z1 şi dispar înainte de Z2; aproape toate DSV mici, musculare se manifestă astfel;
- suflurile mezo-telesistolice: pot însoţi un „clic" mezo-sistolic; PVM.

Suflurile diastolice – între închiderea sigmoidelor şi închiderea v. AV;

- protodiastolice – IAo, IP;
- mezodiastolice – flux crescut printr-o valvă AV normală sau flux normal printr-o valvă AV stenotică;
- telediastolice – v. AV stenotice; se produc datorită fluxului crescut determinat de sistola atrială.

Suflurile continue – neîngrădite de sistolă sau diastolă; determinate de fluxul prin conducte aflate distal de valvele semilunare; de obicei sunt patologice. Excepţie: hum-ul venos.

Examenul clinic este unica modalitate fiabilă şi rezonabilă de identificare a suflurilor inocente.

Suflul inocent

Sinonime: anorganic, funcţional, inofensiv, dinamic sau benign. Un suflu poate fi considerat inocent în momentul în care istoricul este nesemnificativ, iar aspectul general şi examenul clinic sunt normale.

Caracterele suflului inocent:

- sistolice (majoritatea);
- continue (unele);
- niciodată exclusiv diastolice;
- intensitatea I/VI sau II/VI, max III/VI (niciodată însoţit de freamăt).

Factorii care cresc debitul cardiac (anemia, febra) măresc intensitatea majorităţii suflurilor, indiferent de cauză (inocente sau patologice).

Există 7 tipuri de sufluri inocente: 5 sistolice şi 2 continue:

Sistolice:

- suflul „muzical" Still;
- suflul de flux pulmonar;
- suflul de stenoză periferică de artere pulmonare;
- suflul sistolic supraclavicular;
- suflul sistolic aortic.

Continue:

- hum-ul venos;
- suflul mamar.

1. Suflul „muzical" Still
   - cel mai frecvent;
   - din perioada de sugar până la adolescenţă; mai frecvent între 2-6 ani;
   - protosistolic;
   - timbru muzical;
   - de obicei gr. II/VI (I–III/VI). Perceput cu maximum de intensitate în sp. IV parasternal stâng, cu iradiere spre vârf. Se aude cel mai bine în clinostatism şi îşi schimbă caracterele în ortostatism. Este prototipul de suflu inocent.
2. Suflul de flux pulmonar:
   - al doilea ca frecvenţă;
   - copii, adolescenţi şi adulţi tineri;
   - proto-mezosistolic;
   - ejecţional (crescendo-descrescendo), rugos;
   - gr. II-III/VI. Perceput cu maximum de intensitate în sp. II-III parasternal stâng, şi iradiază pe toată aria pulmonară. Cel mai bine se aude în clinostatism. Se intensifică în prezenţa pectus excavatum, spatelui drept, cifoscoliozei şi cu expirul. Diminuă în ortostatism şi în apnee inspiratorie.

Diagnostic diferenţial:

- DSA: şoc apexian hiperdinamic dat de VD, dedublare „fixă" de Z2, „rulment" diastolic de umplere ventriculară dreaptă;

- SAP: „clic" ejecțional, freamăt, mai ascuțit, durata mai lungă.

3. Suflul de stenoză periferică de artere pulmonare
   - la prematur dar și la nou-născut la termen, până la vârsta de 3-6 luni (rareori până la 1 an). Poate apărea și în contextul unor infecții acute de căi respiratorii inferioare, în faza de convalescență;
   - mezosistolic, dar poate fi holositolic și chiar se poate întinde puțin dincolo de Z2;
   - caracter ejecțional;
   - gr. I-II/VI. Perceput în aria pulmonară (mai ales la bază), cu iradiere în axile și în spate. Crește în intensitate cu creșterea debitului cardiac (și scăderea AV) și diminuă o dată cu acesta (și cu tahicardia).

Diagnostic diferențial:
- stenozele periferice pulmonare din sindromul Williams, rubeola congenitală etc.: suflul mai ascuțit, prelungit mult dincolo de Z2, persistă mult după vârsta de 6 luni;
- DSA: nu apare la această vârstă;
- SAP sau stenoza pulmonară subvalvulară: criteriul vârstă, suflu mai intens, mai bine perceput la bază, eventual „clic" ejecțional.

4. Suflul sistolic supraclavicular
   - copii și adulți tineri;
   - suflu sistolic, ejecțional, scurt, debut brusc, maximum de intensitate la jumătatea sau la 2/3 ale sistolei;
   - perceput cu intensitate maximă deasupra claviculei, cu iradiere pe vasele de la baza gâtului la pacientul în clinostatism sau așezat;
   - diminuă până la dispariție o dată cu hiperextensia bruscă a umerilor.

Diagnostic diferențial:
- obstrucție vasculară semnificativă: suflu mai ascuțit, extins în diastolă.

5. Suflu sistolic aortic
   - copii mari și adolescenți;
   - ejecțional, perceput cu intensitate maximă în aria aortică. Se accentuează în condiții de debit cardiac crescut.

Diagnostic diferențial:
- CMH: istoric familial de moarte subită, suflu accentuat de manevra Valsalva (cvasipatognomonic), diminuat de ghemuire rapidă;
- SAo (valvulară sau supravalvulară): „clic" ejecțional (stenoză valvulară), freamăt suprasternal, iradiere pe vasele gâtului, TA diferențială micșorată.

6. Hum-ul venos
   - cel mai frecvent suflu continuu la copil;
   - perceput cu maximum de intensitate în diastolă, la baza gâtului și în regiunea infraclaviculară, mai ales pe dreapta, la pacientul așezat în șezut, privind în partea opusă examinatorului;
   - diminuă sau dispare în clinostatism, la compresia blândă a jugularelor sau la întoarcerea capului pacientului către partea suflului.

7. Suflul mamar
   - la femeia în ultimul trimestru de sarcină sau la cea care alăptează, rareori în adolescență;
   - continuu, începe în sistolă, dar se continuă și în diastolă. Există un interval între Z1 și debutul suflului;
   - perceput cu maximum de intensitate deasupra sânului;
   - caracterul variază în mod caracteristic de la zi la zi;
   - dispare o dată cu lactația.

Diagnostic diferențial:
- PCA, fistula arterio-venoasă: caracterul variabil de la zi la zi al suflului mamar și grupul populațional la care apare sunt sugestive.

Suflul patologic

Caracterele suflului patologic:
- holo/telesitolic;
- sistolic la care se asociază:
- freamăt;
- „clic";
- un zgomot anormal;
- Z4;
- creșterea în intensitate la manevra Valsalva, manevra Müller sau ghemuire;
- diastolic;
- continuu – toracic (exc. hum venos), hepatic sau cranian.
- S + alte anomalii asociate compatibile cu o afecțiune cardiacă (tahipnee, cianoză, hepatomegalie, cord mare radiologic).

Concluzii

1. Examenul clinic este esențial pentru diferențierea pacienților sănătoși – a căror familie poate primi asigurări în această privință – de cei care necesită investigații suplimentare.

2. Oricât de serioasă ar fi problema identificării MCC, ecocardiografia, deși este investigația care poate pune diagnosticul de certitudine, nu poate fi utilizată ca metodă screening deoarece nu este cost-eficientă. Pe de altă parte, necesită un tehnician cu experiență pentru a avea maximum de beneficiu, altminteri nu rezolvă problema și, în plus, creează o confuzie și anxietate pacienților și părinților. Acestea cu greu mai pot fi aplanate.

3. Cea mai judicioasă atitudine (atât medical, cât şi financiar) în faţa unui copil cu suspiciune de suflu organic şi/sau malformaţie congenitală de cord este consultul unui cardiopediatru. Acesta poate sau nu să indice un examen ecografic.

4. În perioada neonatală, prezenţa unuia dintre semnele de suspiciune (clinice sau radiologice) impune consultul cardiopediatric.

Tabelul 4. Indici de diagnostic pentru câteva malformaţii congenitale de cord

MCC	Clinic			EKG	Rx		
	Cian	S	ICC	Predominanţa	ICT	Vase	Alte trăsături
TMV	+	–	–	N	N/↑	↑/N↓	Ou culcat (Rx)
Fallot	+	+	–	N/Dr.	N	↓	S. ejecţional
Atr TR	+	±		Stg/N	↑/N	↑/↓	Cord la stg. coloanei vertebrale
SCSH	+	+	+	Dr.	↑	↑	Puls periferic slab perceput
RVPAT	+	+	±	N	N	↑	S continuu; cord în „om de zăpadă"
TAC	+	+	+	N	↑	↑	Dublu suflu; artere hiperpulsatile; Ao la dr.
Ebstein	+	+	+	Stg.	↑	N/↓	Cardiomegalie; P „pulmonar"
CoAo	–	–	+	Stg.	↑	N	TAS m.s. – TAS m.i. > 10 mmHg

Bibliografie selectivă

1. MITCHELL S.C., KORONES S.B., BERENDES H.W.: *Congenital heart disease in 56, 109 births.* Circulation, 43: 323-332, 1971.
2. McNAMARA D.G.: *Prevention of infant deaths from congenital heart disease.* Pediatr. Clin North Am, 10:127-144, 1963.
3. HOFFMAN J.I.E., CHRISTIANSON R.: *Congenital heart disease in a cohort of 19.502 births with long term follow-up.* Am J Cardiol, 42:641-647, 1978.
4. AINSWORTH S.B., WYLLIE J. P., WREN C.: *Prevalence and clinical significance of cardiac murmurs in neonates.* Arch Dis Child Fetal Neonatal, 80: 43-45. Ed. 1999.
5. LYON R. A., RAUH L. W., STIRLING J. W.: *Heart murmurs in newborn infants.* J. Pediatr, 16:310-317, 1940.
6. TAYLOR W.C.: *The incidence and clinical significance of systolic cardiac murmurs in infants.* Arch Dis Child, 28: 52-54. Ed. 1953.
7. RICHARDS M.R., MERRITT K. K., SAMUELS M. H., LANGMAN A. G.,: *Frequence and significance of cardiac murmurs in the first year of life.* Pediatrics, 15: 169-179. Ed. 1953.

8. DU Z. D. ROGUIN N., BARAK M.: *Clinical and echographic evaluation of neonates with heart murmurs.* Acta Pediatr, 86 (7): 752-6, Jul 1997.
9. GREGORY J., EMSLIE A, WYLLIE J., WREN C.: *Examination Fetal Neonatal*, 80: F46-F48, Ed. 1999.
10. BIRKEBAEK N.H., HANSEN L. K., BO E. et al.: *Chest Roent-genogram in the Evaluation of Heart Defects in Asymptomatic Infants and Children With a Cardiac Murmur.* Reproducibility and Accuracy Pediatrics, Vol. 103, No. 2, p. e15, Febr. 1999.
11. SMYTHE J.F., TEIXEIRA O. H., VLAD P., DEMERS P. P., FELDMAN W. *Initial evaluation of heart murmurs: are laboratory tests necessary?* Volume 86, Issue 4, p. 497-500, 10/01/1990. Copyright © 1990 by The American Academy of Pediatrics.
12. DANFORD D. A., NASIRA AND GUMBINER C.: *Cost assessment of the evaluation of heart murmurs children.* Volume 91, Issue 2, pp. 365-368, 02/01/1993. Copyright © 1993 by The American Academy of Pediatrics.
13. ANDREWS S. BENSKI, MD, WESLEY COVITZ, MD, AND ROBERT H. DURANT, PhD: *Primary Care Physicians'Use of Screening Echocardiography* Pediatrics, Vol. 103, No. 4, p. 240, April 1999.

Abrevieri:

ICC = insuficienţă cardiacă congestivă
MCC = malformaţie congenitală de cord
TMV = transpoziţie de mari vase
SAP = stenoză de arteră pulmonară
SAo = stenoză de aortă
CMH = cardiomiopatie hipertrofică
SCSH = sindrom de cord stâng hipoplazic
SIDS = Sudden Infant Death Syndrome – sindromul de moarte subită a sugarului
TRC = timpul de reumplere capilară
l.m.c. = linia medio-claviculară
IAo = insuficienţă valvulară aortică
IP = insuficienţă valvulară pulmonară
TAC = trunchi arterial comun
TAS = TA sistolică
PCA = persistenţa de canal arterial
IM = insuficienţa mitrală
CoAo = coarctaţia de aortă
PVM = prolaps de valvă mitrală
RVPAT = retur venos pulmonar anormal total
VG = vârsta gestaţională
Gn = greutatea la naştere

7.2. ABORDAREA COPILULUI CU CIANOZĂ

(D. Predescu)

Definiție. Baze

Cianoza reprezintă colorarea mov-albăstruie a mucoaselor şi/sau pielii.

Acest fenomen apare când în sânge se află o cantitate mai mare de 3-5 g/dl HbH (hemoglobină redusă). Hemoglobina redusă conține Hem care nu este legat de oxigen.

Cianoza depinde de doi factori măsurabili: cantitatea de Hb şi concentrația de HbO_2 din sânge. Cu cât cantitatea de Hb este mai mare, cu atât cianoza apare la o desaturare mai mică a Hb.

Cianoza de tip periferic (acrocianoză) – cianoza la nivelul extremităților şi perioro-nazal, cu mucoase roz. În general, dispare sau se ameliorează la efort. Poate fi expresia unei policitemii sau a unui debit cardiac scăzut.

Cianoza de tip central – mucoasele sunt cianotice (limbă, scleră, buze). Se agravează cu efortul fizic. La nou-născut poate fi normală în primele 20 de minute după naştere, însă nu după aceea.

Cianoza de tip diferențial – jumătatea superioară a corpului (membre superioare, toracele superior şi capul) este roz, în timp ce jumătatea inferioară este cianotică. Apare în malformații cardiace ducto-dependente, în care şuntul este dreapta-stânga la nivelul ductului (din AP în Ao).

Cianoza de tip central. Cauze

Dintr-un motiv sau altul, HbH nu este oxigenată corespunzător la nivel pulmonar sau oxihemoglobina este în concentrație redusă la nivel pulmonar (desaturare).

Mecanismele de producere a desaturării:

- hipoventilație;
- difuziune la nivelul membranei alveolo-capilare alterate;
- tulburări ventilație-perfuzie;
- şunt dreapta-stânga;
- *transport inadecvat al oxigenului de către Hb.*

Cauzele pot fi de origine:

- cardiacă;
- respiratorie;
- SNC;
- *hematologică.*

Boală cardiacă

- şunt dreapta-stânga: HbH „evită" plămânul;
- insuficiența cardiacă congestivă: alterează ventilația alveolară (edemul pulmonar).

Boală respiratorie

Primară

– atelectazie (Detresa Respiratorie prin Deficit de Surfactant – DRDS, ARDS);

- condensare (pneumonie);
- aspirație;
- bronhoobstrucție (astm).

Interferența mecanică cu funcție pulmonară

- hernie diafragmatică;
- revărsat pleural (lichidian sau aeric);
- compresii extrinseci asupra arborelui respirator (mase mediastinale, arc vascular);
- atrezie coanală;

Boală SNC

Leziuni care diminuă ritmul respirator produc în mod caracteristic hipercapnie, dar pot produce şi hipoxemie.

- hemoragie menigno-cerebrală;
- meningită şi encefalită (comă);
- convulsii;
- intoxicații cu droguri la mamă şi/sau copil;
- boli neuromusculare (şi musculare).

Boli hematologice

Alterarea capacității de transport al oxigenului

- acidoză;
- hipertermia;
- hipercapnia;
- methemoglobinemia [oxidarea fierului din molecula de Hem: Fe^{2+} (fier feros) – Fe^{3+} (fier feric) – incapabil de a lega O_2] poate fi suspectată când presiunea parțială a oxigenului din plasmă este normală, iar saturația Hb în oxigen este scăzută şi apare ca urmare a:
  - expunerii la oxidanți (nitrați, naftalină, antimalarice);
  - deficitul unor enzime eritrocitare (NADH şi NADPH-methemoglobin reductază);
  - prezența unor Hb anormale (Hb M);
  - policitemia.

Hb F are o afinitate mai crescută pentru oxigen decât HbA1 la o PaO_2 dată, ceea ce *înseamnă că cianoza va apărea cu atât mai greu, cu cât concentrația de Hb F este mai mare.*

Abordare inițială

Cianoza centrală este un semn de mare gravitate, de aceea pe primul plan se află evaluare şi menținerea funcțiilor vitale.

- ABC:
  - „Airway": – controlează şi menține permeabilitatea CRS;
  - „Breathing": – administrează O_2 în concentrație maximă şi pe calea cel mai bine suportată de pacient;
  - evaluează şi asigură ventilația;
  - „Circulation": – evaluează şi menține o hemodinamică adecvată.

Diagnostic

După evaluarea şi corectarea tulburărilor care pot pune în pericol imediat viaţa pacientului, se poate trece la efectuarea uni examen clinic sistematic şi a testelor de laborator pentru orientarea diagnosticului.

Examenul clinic:

Pe plan general:

– Letargie – şoc, sepsis.

Pe plan respirator:

– FR crescută:
  – boală respiratorie primară;
  – insuficienţă cardiacă stângă (edem pulmonar);
  – supraîncărcare circulatorie pulmonară;
– Respiraţii ample, suspinate – circulaţie pulmonară scăzută;
– Tiraj – obstrucţie de căi respiratorii;
– Geamăt – revărsat pulmonar sau colaps alveolar:
  – pneumonie;
  – edem pulmonar;
  – atelectazie (ex. DRDS);
– Suflu cardiac intens, zgomote cardiace intense, absenţa pulsului femural, semne de hipoperfuzie periferică – cauza cardiacă.

Absenţa unui suflu cardiac nu exclude o boală cardiacă.

Examenul de laborator

1. Analiza gazelor sanguine şi testul de hiperoxie

Testul de hiperoxie nu pune un diagnostic de precizie, însă îl poate orienta într-o oarecare măsură.

– PaO_2 < 60 mmHg (FiO_2 = 0,21 – în aer atmosferic); PaO_2 > 200 (FiO_2 = 1);
– boală pulmonară;
– hipoventilaţie (SNC, epuizare, sepsis);
– PaO_2 < 60 mmHg (FiO_2 = 0,21 – în aer atmosferic); PaO_2 < 100 (FiO_2 = 1);
– şunt dreapta – stânga (cardiac, pulmonar);
– PaO_2 < 60 mmHg (FiO_2 = 0,21 – în aer atmosferic); PaO_2 > 100 dar < 200 (FiO_2 = 1);
– boală pulmonară;
– insuficienţă cardiacă congestivă.

2. Glicemia – hipoglicemie.

3. Expunerea sângelui la aer (în prezenţa methemoglobinei capătă o culoare ciocolatie).

4. Electroforeza Hb şi spectroscopia de absorbţie – methemoglobinemie, HbH.

5. Ionograma – Na scăzut şi K crescut – insuficienţă suprarenală (ex. hiperplazia suprarenală congenitală).

6. Rx – evaluarea dimensiunii cordului, vascularizaţiei pulmonare, aerării pulmonare şi parenchimului pulmonar.

7. EKG – poate fi utilă în diagnosticul MCC cu dezechilibru ventricular sever (atrezia de tricuspidă) sau modificări EKG caracteristice (canal atrioventricular, transpoziţie corectată de mari vase).

Evaluare diagnostică ulterioară

– Consult cardiopediatric.
– Ecocardiografie.
– Cateterism cardiac (diagnostic şi, eventual, intervenţional).

Abordare terapeutică ulterioară

– Fluide – tratarea şocului (continuarea manevrelor iniţiale).
– Antibiotice – sepsisul este o cauză mult mai frecventă de cianoză decât MCC.
  – PGE 1 – pentru menţinerea potenţei canalului arterial în MCC ducto-dependente (sindromul de cord stâng hipoplazic, întreruperea de arc aortic, atrezia sau stenoza severă de Ao, atrezia de arteră pulmonară sau stenozele severe de AP, TMV etc.).
    – contraindicat în DRDS, persistenţa circulaţiei fetale;
    – efecte adverse: apnee, hipotensiune, inhibarea agregării plachetare.
    – 0,01-0,1 mcg/min (uzual 0,05).

7.3. MALFORMAŢIILE CONGENITALE ALE CORDULUI (MCC) (A. Georgescu)

MCC, anomalii structurale ale cordului şi vaselor mari, prezente la naştere, au o incidenţă de 0,5-1,5% de nou-născuţi vii şi furnizează peste 50% din toate decesele prin defecte congenitale în primul an de viaţă.

Clasificare

Se poate face după diverse criterii (anatomice, fiziopatologice), cel clinic fiind cel mai util:

I – MCC cu cianoză (şunt dreapta – stânga) şi

II – MCC fără cianoză

1. cu şunt dreapta – stânga) şi
2. fără şunt (obstructive).

Din multitudinea MCC, un număr de nouă reprezintă imensa majoritatea („ghidul lui Fool"), respectiv câte trei în fiecare dintre cele trei grupe ale clasificării:

– Cianogene: tetralogia Fallot, transpoziţia marilor vase şi atrezia tricuspidiană;
– Cu şunt stânga-dreapta; defectul septal ventricular, persistenţa canalului arterial şi defectul septal atrial;
– Obstructive: coarctaţia de aortă, stenoza aortică şi stenoza pulmonară.

Ca atare, vom descrie aceste MCC care reprezintă peste 90% din totalul anomaliilor congenitale cardiace.

I. MCC CIANOGENE

1. TETRALOGIA (TETRADA) FALLOT (TF)

Este cea mai frecventă MCC cianogenă (30-35% dintre ele la sugar şi 75% după vârsta de 2 ani, prin decesul copiilor cu celelalte forme), reprezentând 7-15% din totalul MCC.

TF asociază:

1. Stenoză pulmonară.
2. Defect septal ventricular (DSV)
3. Dextropoziția aortei (aorta „călare" prin ambii ventriculi) şi
4. Hipertrofie ventriculară dreaptă (HVD).

Frecvent se asociază şi alte anomalii cardiovasculare.

Hemodinamic, esențială este creşterea marcată a presiunii în VD cu două consecințe: şunt dreapta-stânga şi hipovascularizație pulmonară.

Tablou clinic

Depinde de gradul obstrucției pulmonare. Semnele revelatoare sunt cianoza (cu manifestările asociate), dispneea şi perturbarea creşterii.

Cianoza, indispensabilă diagnosticului, este rareori prezentă la nounăscut (în formele severe apare de la naştere sau din primele săptămâni), de regulă debutând mai tardiv (adesea după 1-1½ ani), dar – o dată apărută – este progresivă (cresc nevoile de oxigen, se accentuează stenoza pulmonară), chiar până la aspectul clasic de „copil albastru". Cianoza variază ca intensitate de-a lungul zilei.

Manifestări asociate cianozei:

– degete hipocratice (hipoxie cronică a patului unghial);

– stări de rău hipoxic, spontane sau la efort, de gravitate variabilă (de la simpla exacerbare a cianozei până la pierderea conştienței sau chiar exitus: hipotonie brutală, convulsii, tahicardie extremă, sincopă etc.), spațiate sau subintrânde şi, în general, reversibile, fără sechele;

– poziție ghemuită („de rugăciune mahomedană") care reduce şuntul (la sugar: poziție genupectorală).

Dispneea, de tip polipneic, cu intensitate variabilă (în formele severe apare la eforturi minime, în cele moderate permite o viață quasinormală), se ameliorează în poziția ghemuită.

Creşterea, inclusiv cea staturală, este afectată.

Examenul fizic

Este sărac şi nespecific: un suflu sistolic gradul I-III/IV (poate lipsi în formele severe) pe marginea stângă a sternului (superior), cu zgomotul II normal auscultoriu, dar dat doar de componenta aortică (fonocardiogramă).

Explorări paraclinice

- *Radiografia toracică*: hiperclaritate pulmonară, siluetă cardiacă variabilă (de la normală până la aspectul de „cord în sabot": arc mijlociu stâng concav prin absența trunchiului arterei pulmonare şi vârful cordului ridicat deasupra diafragmului prin hipertrofia VD), cu o zonă clară sub crosa aortei („fereastra aorto-pulmonară") în proiecție OAS. În 25% din cazuri, aorta face un arc spre dreapta.
- *ECG*: puțin specifică: devierea axei electrice spre dreapta, HVD, uneori şi HAD.
- *Ecocardiografia pune diagnosticul:* îngroşarea peretelui VD, aortă „călare", DSV membranos, îngustarea canalului de ejecție al VD, vizualizând şi anatomia arterelor coronare.
- *Cateterismul cardiac şi angiocardiografia* sunt necesare mai ales pentru alegerea tacticii chirurgicale (cineangiocardiografia evidențiază componentele TF).
- *Alte investigații*: hemograma (pot fi mult crescute: numărul de hematii, hemoglobina, hematocritul) ş.a.

Prognosticul

Este întunecat de complicațiile posibile (decesul poate surveni în stările de rău hipoxic, înaintea vârstei de 10 ani, sau secundar trombozei cerebrale, înaintea vârstei de 20 de ani), precum şi de variantele anatomice care pot depăşi resursele terapeutice (stenoză pulmonară extinsă pe trunchiul şi pe ramurile arterei pulmonare).

Complicații

Sunt cele comune MCC cianogene:

- stările de rău hipoxic;
- complicațiile cerebrale;
- accidente vasculare (la cca. 2% cazuri) precoce (în primii 5 ani), prin tromboze (precipitate de hipoxie, poliglobulie, deshidratare, febră ş.a.), cu instalarea bruscă a hemiplegiei sau a altor semne neurologice de focar, cu mortalitate de 10-15% sau sechele neuropshice (în cca. 2/3 din cazuri). Prevenirea lor impune prompta corectare a deshidratării, infecției şi acidozei (urmărirea hematocritului, hemoglobinei, SaO_2 ş.a.);
- hemoragii sau embolii (posibile la sugar);
- abcesul cerebral (la copilul mai mare): manifestări neurologice ce apar în context febril. Tratamentul prompt poate duce la vindecarea în până la 75% din cazuri;
- tromboze arteriale (venoase): pulmonare (rare), mezenterice, renale (sindrom nefrotic consecutiv) ş.a.;
- endocardită bacteriană (frecventă);
- alte complicații (rare): tulburări trofice, gută, litiază biliară ş.a.

Tratament

Este medical şi chirurgical.

Tratamentul medical include:

- administrarea de fier (în formele prost tolerate, la care hematocritul scade sub 65%);
- prevenirea endocarditei bacteriene sau tratamentul ei;
- tratamentul complicaţiilor;
- stările de rău hipoxic (adevărate urgenţe medicale): oxigen, bicarbonat de sodiu, morfină, propranolol i.v. (apoi p.o. pentru prevenirea recidivelor);
- abcesul cerebral (antibioterapie precoce, ulterior – eventual – neurochirugie).

Tratamentul chirurgical este indicat (ca moment al intervenţiei) în funcţie de gradul de tolerare a TF (complicaţiile pot grăbi intervenţia, uneori chiar urgenţă paliativă).

– repararea completă (circulaţie extrcorporeală, hipotermie, implică rezecţia stenozei pulmonare şi închiderea DSV, rezultatele fiind în general bune;

– intervenţiile paliative se bazează pe anastomozarea unei artere sistemice cu o arteră pulmonară (cea mai folosită este metoda Blalock-Taussig modificat, cu folosirea de Gore-Tex ca material pentru şunt). Până la intervenţie, agravarea stenozei impune uneori menţinerea unui canal arterial patent (prostaglandină E1 i.v.).

2. TRANSPOZIŢIA MARILOR VASE DE LA BAZA CORDULUI (TMV)

TMV este o anomalie a diviziunii spirale a trunchiului arterial, ducând la inversarea originii şi poziţiei aortei şi arterei pulmonare care vor pleca, fiecare, din ventriculul opus.

Se descriu două tipuri:

1) transpoziţie completă (necorectată, naturală) sau D-transpoziţia cu aortă plecând din VD şi pulmonara din VS, ventriculii fiind conectaţi normal la atriile corespunzătoare. Pentru a fi viabili, aceşti copii au o comunicare obligatorie între cele două circulaţii: 9/10 din cazuri au o CIA, 1/10 o CIV;
2) transpoziţia corectată (L-transpoziţia) în care, la anormala conexiune ventriculoarterială, se asociază inversarea conexiunilor atrioventriculare (AS se varsă în VD, iar AD în VS) care corectează funcţional TMV (aorta, deşi pleacă din VD, duce sânge oxigenat, fiind – deci – conectată la ventriculul arterial, iar pulmonara, deşi pleacă din VS, duce la plămân sânge neoxigenat, fiind – deci – conectată la ventriculul venos).

TMV reprezintă cca. 8% din totalul MCC şi cca. 15-20% dintre cele cianogene şi este mai frecventă la băieţi (B/F = 2/1), iar greutatea la naştere a copiilor afectaţi este, în peste 80% din cazuri, normală sau peste normal (3 500-4 000 g).

1. TMV completă (necorectată)

Este deosebit de severă. Ea afectează băieţii de trei ori mai frecvent decât fetele. În trecut, cca. 90% din copii sucombau înaintea vârstei de 2 ani. Progresele T.I. neonatale, ale explorărilor endocavitare şi ale chirurgiei determină, în prezent, ca doar < 20-30% din copii să moară până la această vârstă. Pe lângă obligatoriul amestec de sânge (DSA, DSV, PCA sau toate) se asociază adesea şi alte anomalii (stenoză pulmonară etc.).

Clinic

Cianoza (în absenţa distress-ului respirator) este simptomul fundamental (absenţa ei exclude TMV), precoce (la 90% din copii apare în primele 48 de ore şi la 100% din prima săptămână), difuză, intensă, constantă, neinfluenţată de administrarea de oxigen (TMV = cauza majoră de cianoză la nou-născut).

Hipoxia se instalează precoce în formele grave: dispnee, stări de rău hipoxic, hipotonie, semne de suferinţă cerebrală. În absenţa tratamentului, agravarea este rapidă: semnele de ICC, eventual semne de insuficienţă respiratorie, deteriorarea neurologică şi exitus.

Examenul fizic

Este sărac şi nespecific.

Examene paraclinice

- *Radiografia toracică*: semne cardiace sugestive (adesea însă nespecific): cord mărit de volum, ovoid („în formă de ou"), culcat pe diafragm, cu ştergerea arcului mijlociu stâng şi pedicul vascular „pensat" (îngustat) în proiecţie posteroanterioră şi – semne pulmonare: hipervascularizaţie.
- *ECG* este nespecifică (HVD de aşteptat la această vârstă), dar permite excluderea altor cauze de cianoză neonatală.
- *Ecocardiografia bidimensională şi studiile Doppler* pot descrie cu acurateţe anatomia şi fiziologia TMV (relaţiile anormale ale marilor vase). În plus, septostomia cu balon se poate face cu ghidare echografică.
- *Cateterismul şi angiografia* au adesea un dublu scop: diagnostic şi terapeutic. De regulă, se intră în VD, se injectează substanţa de contrast şi se urmăreşte (video sau cinematografic) şi după demonstrarea TMV complete şi a existenţei unor ventriculi bine dezvoltaţi, se efectuează atrioseptostomia Rashkind, care creează o CIA prin foramen ovale.

Prognostic

Fără tratament, supravieţuirea nu depăşeşte 8-12 săptămâni (diagnosticul trebuie evocat de la naştere şi precizat în 10-15 zile).

O clasificare cu valoare terapeutică şi prognostică împarte TMV completă în:

1. TMV cu sept ventricular intact:
   a. fără stenoză pulmonară;
   b. cu stenoză pulmonară subvalvulară şi/sau valvulară.
2. TMV cu DSV:
   a. cu stenoză pulmonară;
   b. cu obstrucţie vasculară pulmonară şi
   c. cu rezistenţe vasculare pulmonare normale.

Tratament

Condiţia sine qua non a supravieţuirii este crearea artificială a comunicării interatriale (CIA) fie prin atrioseptostomie Rashkind (în cursul cateterismului cardiac), fie – mai rar – prin metoda Blalock – Henlon (exereza unui segment posterior al septului).

În TMV cu CIV mică este necesară crearea aceleaşi CIA largi (când CIA este largă există riscul arteriopatiei obstructive pulmonare pentru prevenirea căreia se încearcă – paliativ – cerclajul arterei pulmonare).

Unele cazuri pot impune menţinerea permeabilităţii canalului arterial (prostaglandină E1 IV) până la intervenţie.

Repararea completă implică fie inversarea fluxului sanguin la etaj atrial (procedeul Mustard sau procedeu Senning), mai rar indicate în prezent, fie detranspozarea marilor vase (procedeul Jatente) prin care se aduc la ventriculii corespunzători, procedeul Rastelli ş.a.

Perfecţionarea tehnicilor diagnostice şi chirurgicale a modificat considerabil mortalitatea operatorie şi prognosticul (de la o mortalitate de peste 90%, astăzi 70-90% din copii supravieţuiesc).

2. TMV corectată (L-transpoziţia)

Este rară ca MCC izolată.

Drenajul venelor cave şi al venelor pulmonare, ca şi morfologia şi situaţia atriilor sunt normale. Anormale sunt:

- deschiderea atriilor: AD, prin valva bicuspidă (mitrală) într-un ventricul cu morfologie de VS, dar din care pleacă artera pulmonară (la dreapta şi posterior de aortă) şi AS, prin valva tricuspidă, într-un ventricul cu morfologie de VD, dar din care pleacă aorta;
- inversarea coronarelor şi
- situarea orificiului aortei mai sus decât cel al pulmonarei.

În absenţa unor MCC asociate, semnele funcţionale lipsesc, diagnosticul (suspectat de modificarea zgomotului II) fiind confirmat de:

- radiografia toracică (silueta cardiacă cu 2 arcuri pe conturul stâng: superior aorta, inferior VD);
- ECG: semne de inversare a activării septale;
- ecocardiografie;
- investigaţii endocavitare, indispensabile pentru diagnostic şi precizarea eventualelor leziuni asociate.

Evoluţia este relativ bună în formele izolate (asocierea altor MCC întunecă prognosticul).

Tratamentul este chirurgical şi vizează formele cu tulburări de ritm (implantare de stimulator cardiac) şi pe cele cu MCC asociate.

3. Atrezia tricuspidiană (A. TR.)

A. TR. reprezintă 1,5-5% din totalitatea MCC şi constă din ocluzia totală a valvulei A/V drepte. Pronosticul spontan este grav, putând provoca moartea din primele zile după naştere.

Condiţia supravieţuirii este asocierea unei duble comunicări: CIA (şunt dreapta-stânga) şi CIV (şunt stânga-dreapta) spre a se iriga plămânul. AD este hipertrofiat, iar VD este hipoplazic (uneori redus la un simplu apendice muscular, nul ca funcţionalitate).

În cca. 25% din cazuri se asociază TMV şi alte MCC (PCA etc.), ceea ce permite clasificarea în:

Tipul 1: fără TMV:
a) fără DSV, cu hipoplazie sau atrezie a arterei pulmonare şi PCA,
b) cu mic DSV, stenoză pulmonară şi arteră pulmonară hipoplazică şi
c) cu DSV larg, fără stenoză pulmonară şi arteră pulmonară de dimensiuni normale).

Tipul 2: cu TMV:
a) cu DSV şi stenoză pulmonară şi
b) cu DSV dar fără stenoză pulmonară.

Lipsa comunicării directe dintre AD şi VD face ca sângele să treacă din AD în AS printr-o CIA ale cărei dimensiuni sunt importante pentru gradul de toleranţă (bună când este largă, proastă când este de dimensiuni mici). Circulaţia pulmonară este asigurată prin CIV şi/sau PCA (şunt stânga-dreapta). Dimensiunile fluxului pulmonar sunt şi ele importante: un flux insuficient determină o cianoză intensă, un flux crescut implică riscul de ICC şi de hipertensiune pulmonară cu evoluţie spre o boală obstructivă vasculară pulmonară (BOVP).

Clinic

- *Cianoza*, prezentă de regulă de la naştere, iniţial putând fi intermitentă (la efort sau chiar spontan), devine apoi permanentă şi prezintă manifestările asociate cianozei: crizele de rău hipoxic, degete hipocratice, poliglobulie ş.a.
- *Dispneea de efort*, ca şi *hipertrofia staturo-ponderală*, sunt constante.

Examenul fizic

Aduce date nespecifice: sufluri, semne de ICC precoce (din primele 2-3 luni de viaţă, un zgomot II dat doar de componenta aortică.

Examene paraclinice

- *Radiografia toracică*: volum cardiac de la uşor până la mult mărit (în funcţie de importanţa fluxului pulmonar), cu siluetă cardiacă arătând

dilatarea AD (de la moderată până la „uriaşă"), supraîncărcarea VS, absența umbrei VD şi a segmentului principal al trunchiului pulmonar. Vascularizația pulmonară poate fi redusă, normală sau „încărcată".

ECG este foarte sugestivă pentru A. TR: prin asocierea cianozei cu deviația la stânga a axei electrice a inimii. Ea arată în plus: HAD constantă şi HVS.

– *Ecocardiografia în modul M*: absența imaginii valvei tricuspide şi VD absent sau cu dimensiuni foarte mici. Cea bidimensională precizează şi relația cu marile vase, sursele fluxului sanguin pulmonar ş.a.

– *Explorările endocavitare* nu sunt indispensabile pentru diagnostic decât în cazurile în care echografia nu este concludentă. Cateterismul evidențiază un element capital: imposibilitatea trecerii sondei din AD în VD (ea trece invariabil în AS, prin CIA, apoi în VS). Angiografia aduce dovada formală a diagnosticului şi orientează asupra posibilităților terapeutice.

Diagnosticul

Este bazat pe asocierea cianozei cu plămâni hipervascularizați, devierea la stânga a axei electrice şi HAD.

Evoluția spontană

Este către decesul în primul an de viață (cca. 40% cazuri), apoi mortalitatea scade (până pe la 15 ani), crescând din nou – rapid – după această vârstă, rareori depăşindu-se vârsta de 30 de ani.

Cauzele decesului sunt la sugar şi copil: accidente neurologice, endocardită bacteriană, aritmii paroxistice (flutter sau fibrilație). După această vârstă, cauzele sunt ICC ireductibilă şi boala vasculară obstructivă pulmonară (BVOP). Progresele chirurgiei au modificat mult acest prognostic.

Tratament

Conduita depinde de fluxul sanguin pulmonar:

- nou-născutul intens cianotic impune administrarea de prostaglandină E1, până la intervenție (şunt aortopulmonar, preferabil Blalock-Taussig, uneori atrioseptostomie cu balon Rashkind sau chirurgicală);
- copilul cu flux sanguin pulmonar crescut: cerclaj pulmonar (protecție împotriva BVOP şi diminuarea semnelor de ICC), iar cel cu debit pulmonar adecvat va fi supravegheat atent. Ulterior se va crea o anastomoză între vena cavă superioară şi arterele pulmonare (şuntul bidirecțional Glenn), de regulă între 4-12 luni (uneori chiar la vârsta de 2-4 luni). După vârsta de 1½ ani (între 1½ – 3 ani) se va practica procedeul Fontan modificat, anastomozând atriul drept (sau vena cavă inferioară) direct la artera pulmonară. La copiii la care acest procedeu eşuează se poate indica transplantul de cord.

II. M. C. C. CU ŞUNT STÂNGA-DREAPTA (NECIANOGENE)

1. DEFECTUL SEPTAL ATRIAL (D.S.A.)

Reprezintă comunicarea anormală între două atrii (prin ostium primum sau – mai frecvent – prin ostium secundum) cu şunt stânga-dreapta (S-D) şi semnifică 5-9% din toate MCC la nou-născut (ulterior 11-15% dintre MCC la copil şi 17-20% la adult).

DSA predomină la fete (F/B = 3/1), formele familiale nu sunt o raritate şi este notat cu frecvență particulară în mongolism (trisomia 21), sindromul Ellis van Creveld (condrodisplazie, displazie ectodermică şi polidactilie), sindromul Holt-Oram (radius absent sau hipoplazic, bloc AV de gr. I şi DSA).

DSA pot fi (în funcție de sediu şi originea embriologică):

- înalte (ale sinusului venos), în vecinătatea vărsării venei cave superioare (constant asociate cu întoarcere venoasă pulmonară anormală) şi reprezentând cca. 5-7% din totalul DSA;
- mijlocii (cca. 50% din DSA), de tip ostium secundum persistent şi
- joase (de tip ostium primum), în vecinătatea venei cave inferioare, adesea asociate cu anomalii valvulare mitrale şi/sau tricuspidiene (reprezintă cca. 19-20% dintre DSA).

Hemodinamic

Şunt stânga-dreapta, de grad variabil, „la presiune mică" (diferență de numai 2-3 mm între AS şi AD), care supraîncarcă inima dreaptă şi circulația pulmonară (uneori debitul pulmonar devine de 5-6 ori mai mare decât cel sistemic). Toleranța depinde de dimensiunile CIA (este cu atât mai mică cu cât CIA este mai mare), defectele mici putând rămâne necunoscute şi depistate ocazional.

Clinic

În majoritatea cazurilor, DSA este descoperit ocazional, mai rar fiind relevat de semnele unui şunt stânga-dreapta important: dispnee, infecții pulmonare recidivante, hipotrofie ponderostaturală.

Examen fizic

Poate evidenția deformarea regiunii precordiale (rareori) şi deplasarea spre stânga a şocului apexian (de tip VD) etalat pe mai multe spații intercostale (i.c.).

Auscultația relevă, constant, două semne valoroase: un suflu sistolic (de ejecție) în spațiul II-III i.c. stâng (gradul II-III/VI) şi dedublarea zgomotului II (asincronism al închiderii sigmoidelor aortice şi pulmonare).

Alte manifestări:

- supraîncărcarea diastolică mare a VD poate genera insuficiența tricuspidiană relativă (uruitură diastolică şi suflu presistolic endoapexian);
- la cazurile cu hipertensiune pulmonară mare poate apărea suflu diastolic de insuficiență pulmonară şi – eventual – cianoză (de regulă după cea de a treia decadă a vieții) sau ICC.

Examene paraclinice

1. Radiografia toracică: aspect variat, de la plămâni quasinormali, până la hipervascularizație, de la siluetă cardiacă normală, până la cardiomegalie (mai ales VS și AD), cu arc mijlociu stâng convex, proeminent și hiperpulsatil (conul și arcul arterei pulmonare).

2. ECG: supraîncărcare VD de tip diastolic (moderată HVD și HAD), bloc incomplet de ramură dreaptă, alungire a intervalului PR și lărgirea complexului ventricular.

3. Ecocardiografia:

- modul M: mișcări paradoxale ale peretelui septal ventricular, VD dilatat;
- cea bidimensională: vizualizează direct DSA;
- studiile Doppler evidențiază șuntul stânga-dreapta. Ele elimină în mare parte nevoia de a recurge la investigații invazive.

4. Cateterismul și angiografia aduc dovada formală a DSA, tipul anatomic, răspunsul hemodinamic și existența malformațiilor asociate. Se indică doar în vederea intervenției operatorii.

Diagnostic

- foarte rar (3-4% cazuri) DSA este prost tolerat încă din perioada de sugar (hipotrofie, infecții pulmonare recidivante, ICC);
- DSA minime (fără modificări radiologice și echografice) au un prognostic excelent, permițând o viață normală (se cunosc și închideri spontane).

În general, în DSA (chiar cu șunt important) evoluția este satisfăcătoare până la adolescență, durata medie de viață fiind de 40 de ani (complicațiile apar după vârsta de 20 de ani: hipertensiune pulmonară obstructivă, aritmii cardiace paroxistice). Endocardita bacteriană este o complicație rară.

Tratament

Este în esență chirurgical: închiderea CIA prin sutură simplă (în DSA mici) sau pe „petec" de țesut sintetic în cele mari. Mortalitatea operatorie este mică (sub 1%), îngrijirile postoperatorii simple (rareori: aritmii supraventriculare), iar rezultatele în timp sunt excelente. Vârsta predilectă a intervenției: 2-4 ani. Formele bine tolerate nu necesită intervenție (dacă silueta cardiacă este normală, activitatea va fi fără restricții).

2. DEFECTUL SEPTAL VENTRICULAR (DSV)

Reprezintă comunicarea anormală dintre VD și VS, prin sept, cu șunt stânga-dreapta. Este cea mai frecventă MCC: 20-25% (ca defect izolat) până la 50% din total (ca defect asociat cu alte anomalii). Frecvența sa scade după vârsta de 5 ani (prin închiderea spontană a defectelor mici și prin evoluția defavorabilă a unor cazuri).

Există câte un tip de DSV pentru fiecare segment (cu origine embriologică distinctă) al septului interventricular:

- septul de admisie (cca. 5% din totalul DSV);
- septul infundibular (cca. 5%);
- septul trabeculat sau muscular (cca. 20%, de regulă CIV multiple) și
- septul membranos (cca. 70% din totalul DSV, de regulă cele mai abordabile chirurgical).

Mai frecvent la prematuri, DSV poate fi unic sau multiplu, rotund sau ovalar, cu dimensiuni de la câțiva mm în diametru până la 2-3 cm.

Hemodinamic

Consecința DSV este șuntul stânga-dreapta (sub presiune crescută, mai ales în sistolă), care crește debitul în VD, crește debitul pulmonar și întoarcerea venoasă pulmonară în AS. Perturbările hemodinamice depind de dimensiunile CIV și de rezistențele pulmonare:

- DSV mic (diametru < 1 cm sau suprafață < 1 cm^2/m^2 s.c.) determină un șunt minim (moderat), exclusiv stânga-dreapta și are tendință de închidere spontană;
- DSV larg determină un șunt care depinde de rezistențele pulmonare (constant crescute la naștere, datorită îngroșării mediei și adventicei, acestea devin cele normale pe la 6-8 săptămâni și, astfel, șuntul stânga-dreapta devine important, cu creștere marcată a debitului arterial pulmonar și, deci, a întoarcerii venoase pulmonare (cu suprasolicitare volumetrică a cavităților stângi). Șuntul crescut suprasolicită și VD (care are rezerve funcționale reduse la vârste mici) și apare ICC, inițial stânga, apoi globală.

Reacția față de debitul pulmonar crescut implică:

- dilatarea vaselor pulmonare până la „limita complianței lor", limită care – o dată depășită – duce la hipertensiune („cinetică") care – în timp – va duce la lezarea arterelor și arteriolelor, deci la BVOP. Aceste leziuni se instalează de regulă după 10-20 de ani, crescând rezistențele pulmonare care – în timp – pot egala sau depăși pe cele sistemice (inversând șuntul). O posibilă stenoză pulmonară moderată, asociată, poate limita șuntul.

Hemodinamic

Se descriu DSV:

- de tip I (cu debit moderat și presiuni pulmonare normale);
- de tip II (cu debit important și hipertensiune pulmonară: moderată (sub 66% din presiunea aortică = tip II A) sau severă (peste 66% din cea aortică = tip II B);
- tip III: DSV cu șunt mic, dar cu hipertensiune pulmonară majoră (rezistențe arteriale pulmonare crescute) și
- tip IV: DSV asociate cu stenoză a arterei pulmonare (DSV cu „plămâni protejați"). Tipul I și II reprezintă cca. 90% din totalul DSV la sugar și la copilul mic.

Tablou clinic

Depinde de dimensiunile CIV, de starea rezistențelor vasculare pulmonare și de variațiile acestora cu vârsta.

Semnele funcționale lipsesc în DSV de tip I (corespunzând maladiei Roger, care reprezintă cca. 40% din toate DSV și care este depistată ocazional, dezvoltarea fizică și psihomotorie fiind normală).

În DSV de tip II acestea apar din primele zile sau săptămâni de viață (tipul II reprezintă cca. 50% din totalul DSV) ca: dificultăți la supt (sugarul obosește ușor), dispnee (polipnee, tuse, tiraj intercostal), în absența cianozei, transpirații profuze, curbă ponderală nesatisfăcătoare, infecții bronhopulmonare recidivante (care accentuează aceste semne de șunt stânga-dreapta masiv), adesea episoade de ICC în perioada de sugar. În hipertensiunea pulmonară severă (sindromul Eisenmenger) apare cianoza.

Examen fizic

- suflu holo(pan)sistolic intens (gradul III-V/VI), aspru, însoțit de freamăt, cu maximum în spațiul IV i.c. stâng (pe marginea sternului, către apendicele xifoid), iradiat în „spiță de roată" pe toată aria precordială;
- zgomotul II normal , diastolă „liberă" (în formele fără hipertensiune pulmonară). Instalarea hipertensiunii pulmonare modifică tabloul auscultator: suflul sistolic diminuă ca intensitate, pe primul plan trecând marcata accentuare a zgomotului II.

În formele cu șunt mare și hipertensiune pulmonară se mai adaugă: deformări toracice (bombat deasupra unei depresiuni submamare bilaterale), șoc apexian coborât și împins afară, hepatomegalie, semnul Harzer, paloare și hipotrofie staturoponderală.

Examene paraclinice

- *Radiografia toracică*: aspect normal în boala Roger (eventual desen vascular pulmonar ușor accentuat). În celelalte: cardiomegalie constantă (indice cardio-toracic 0,60-0,65), pe seama ambilor ventriculi (cu moderata mărire a AS), trunchiul arterei pulmonare ușor dilatat, desen vascular pulmonar semnificativ accentuat.
- *ECG*: de regulă, aspect normal în boala Roger. În DSV larg, inițial: supraîncărcare „diastolică" (volumetrică) a VS și, în general, a cavității stângi. Pe măsura instalării hipertensiunii pulmonare se adaugă semne de supraîncărcare „sistolică" a VD (hipertrofie biventriculară).
- Echografia bidimensională și studiile Doppler color vizualizează defectele ≥ 2 mm și le precizează localizarea.
- Explorările endocavitare aduc dovada formală a DSV, precizează dimensiunile șuntului stânga-dreapta și răsunetul lui asupra circulației pulmonare (se indică la orice vârstă când DSV este prost tolerat, punându-se problema intervenției precoce), în plus evidențiind și eventualele MCC asociate, precum și numărul C.I.V.

În boala Roger aceste explorări se indică **doar** în suspiciunile de MCC asociată.

Evoluție, prognostic

1. În BOALA ROGER prognosticul este favorabil în majoritatea cazurilor (până la 70%), DSV-ul închizându-se spontan sau reducându-și semnificativ talia. Toleranța este perfectă, creșterea normală, iar suflul sistolic diminuă progresiv, până la dispariție. Complicațiile posibile sunt endocardita bacteriană (2% din cazuri) și insuficiența aortică.

Urmărirea clinică asociază, anual, investigațiile neinvazive, concomitent cu profilaxia endocarditei. În boala Roger intervenția chirurgicală se recomandă doar în cazul apariției insuficienței aortice (închiderea DSV) sau al endocarditei infecțioase (închiderea DSV și corectarea sechelelor vlavulare).

2. În formele cu șunt important și hipertensiune pulmonară evoluția este variabilă: favorabilă în cca. 2/3 din cazuri (sub tratament medical): 5-10% DSV se închid complet, 15-35% își reduc semnificativ talia, iar cca. 5% se ameliorează clinic prin constituirea unei stenoze pulmonare infundibulare (care reduce șuntul stânga-dreapta, dovada fiind: „luminarea" câmpurilor pulmonare, confirmată prin cateterism).

În cca. 1/3 din cazuri, evoluția este nefavorabilă: cca. 20% dintre copii mor (de regulă în primul an de viață), prin ICC sau bronhopneumonii. Mai rar, se constituie BVOP (anunțată de semnele hipertensiunii pulmonare).

Tratament

Este medical și chirurgical.

Tratamentul medical: include corectarea suferințelor respiratorii (antibioterapie energică și kineziterapie) și a ICC. Închidere DSV transcateter (la cazuri selecționate) este deocamdată o metodă experimentală.

Tratamentul chirurgical poate fi:

- paliativ: cerclaj al arterei pulmonare (pentru diminuarea șuntului stânga-dreapta), indicat în prezent doar în cazul anomaliilor (DSV) multiple sau al asocierii altor MCC;
- complet reparatoriu, pe cord „deschis" (circulație extracorporeală, hipotermie profundă): sutură simplă sau „protezare" cu „petec" de dacron. Indicația este, virtual, în toate cazurile simptomatice, rezultatele fiind excelente, progresele chirurgicale coborând considerabil vârsta la care se efectuează intervenția (la sugar sau în cel mai rău caz înaintea vârstei de 2 ani).

Intervenția este contraindicată în DSV mic (boala Roger) și în cele cu hipertensiune pulmonară mare.

3. PERSISTENȚA CANALULUI ARTERIAL (P. C. A.)

Persistența canalului arterial – P. C. A. (persistența permeabilității C. A. care leagă artera pulmonară de crosa aortei, canal care – în mod

normal – se obliterează în primele zile de viață postnatală) este a doua MCC ca frecvență (15-17% din totalul MCC ca anomalie izolată, până la 25% în asociere cu alte MCC), este mai frecventă la fete (F/B = 2-3/1), în zona de mare altitudine şi este complicația predilectă (cardiacă) a infecției rubeolice în primul trimestru de sarcină.

Hemodinamică

C. A. (lung de 8-10 mm, cu diametrul de 5-15 mm) permite un şunt stânga-dreapta (direct în artera pulmonară de dimensiuni proporționale cu cele ale canalului), ducând la hipertensiune pulmonară, HVS (secundar şi la suprasolicitarea VD, prin creşterea presiunilor pulmonare care pot inversa şuntul). Gradul hipertensiunii pulmonare condiționează toleranța clinică şi indicația închiderii chirurgicale a C. A. În funcție de ea, Nadas descrie patru tipuri de P. C. A.:

- tipul I (fără modificarea presiunii pulmonare, adică un C. A. mic), bine tolerat şi nu necesită intervenție chirurgicală urgentă;
- tipul II (P. C. A. cu hipertensiune pulmonară moderată, adică sub 70% din presiunea sistemică);
- tipul III (P. C. A. cu hipertensiune pulmonară marcată, adică peste 70% din presiunea sistemică, şuntul putându-se inversa temporar).

Atât tipul II cât şi III sunt prost tolerate clinic şi intervenția chirurgicală este necesară prompt (înainte de a se compromite circulația pulmonară).

- tipul IV: P. C. A. cu hipertensiune pulmonară şi rezistențe vasculare pulmonare extrem de mari, prost tolerate clinic (din păcate intervenția chirurgicală nu mai este posibilă).

ÎNCHIDEREA ÎNTÂRZIATĂ A C. A.

A) LA PREMATUR (la prematurul cu GN < 1 500 g P. C. A. poate avea o incidență de 20-60%, iar la cei cu GN sun 1 200 g până la 80%) tabloul clinic este dependent de importanța şuntului şi de capacitatea de adaptare a copilului la volumul sanguin crescut din circulația pulmonară. Un suflu sistolic este prezent din primele zile (uneori şi diastolic), ca şi accentuarea zgomotului II (componenta sa pulmonară). La şunturi mari pot apărea semne de ICC.

Cordul are dimensiuni normale, plămânii sunt hipervascularizați, ECG arată HAS şi HVS (după săptămâni de evoluție), iar ecocardiograma evaluează importanța şuntului şi eventualele asocieri ale altor MCC. Explorările invazive se indică doar în cazul intervenției operatorii.

B) LA NOU-NĂSCUTUL LA TERMEN, C. A. întârzie să se închidă (sau se redeschide) din cauze:

a) pulmonare (scăderea PO_2 arterial): boli acute, stări asfixice ş.a. şi

b) extrapulmonare (altitudine peste 4 500 m ş.a.).

Clinic, pot fi prezente două sufluri particulare: unul sistolic crescendo şi unul sistolodiastolic continuu, cu un zgomot II de intensitate normală.

Investigațiile endocavitare nu sunt necesare, iar cele uzuale dau rezultate nesemnificative.

PERSISTENȚA DEFINITIVĂ A C. A. are, la orice vârstă, manifestări clinice dependente de raportul dintre presiunea aortică şi cea pulmonară, de rezistențele vasculare din aceste două teritorii şi de capacitatea miocardului de a se adapta la efortul suplimentar.

La *sugar*, tabloul clinic diferă în funcție în debitul prin C. A

Semnele funcționale lipsesc de regulă în formele cu debit moderat (adesea diagnosticate întâmplător), putând fi prezente doar un puls periferic amplu şi puternic (mai ales la nivelul arcadei palmare) şi o fontanelă anterioară hiperpulsatilă. În formele cu debit important apar relativ precoce (de obicei după luna a II-a şi a III-a) semne de intoleranță la şuntul stânga-dreapta: polipnee, dificultăți la supt, pneumopatii recidivante, transpirații profuze, hipotrofie ponderală, eventual ICC.

Examen fizic. În P.C.A. cu debit mare, un important semn patognomonic este un suflu sistolo-diastolic (zgomot de „tren în tunel"), cu maximum subclavicular stâng, iradiant interscapulovertebral stâng; în rest: zgomot II accentuat la pulmonară, o regiune precordială „hiperdinamică", cu şoc apexian coborât şi hiperpulsatilitate a arterelor periferice (dar egală la membrele superioare şi inferioare).

Paraclinic

– Examen radiografic: volum cardiac de la normal până la cardiomegalie (pe seama cavităților stângi), cu arc mijlociu stâng convex şi hiperpulsatil, iar cel inferior stâng alungit. Trunchiul pulmonar apare dilatat, plămânii cu circulație normală crescută (mult crescută în formele cu debit important). Adesea, se notează tulburări de ventilație (atelectazie, emfizem).

– ECG: normală sau cu semne moderate de HVS (în formele cu debit mic), cu H. biventriculară cu predominanță stângă (la presiuni pulmonare moderat crescute) sau dreapta (în hiperpresiunea pulmonară ridicată).

– Echografia: cea unidimensională sugerează P.C.A., cea bidimensională îl evidențiază şi îi măsoară dimensiunile (şi poate elimina nevoia de cateterism cardiac în scop diagnostic).

La *copilul mare* în cazul unei C. A. cu diametrul sub 6-7 mm (şunt redus, presiuni pulmonare puțin modificate), diagnosticat întâmplător, se percepe acelaşi suflu sistolo-diastolic subclavicular stâng (foarte caracteristic), asociat uneori cu un freamăt şi – de regulă – cu hiperpulsatilitate a arterelor periferice.

În cazurile cu şunt stânga-dreapta notabil (C. A. cu diametrul peste 7 mm), presiunile din artera pulmonară cresc semnificativ (uneori egalându-le pe cele sistemice). Deşi toleranța este relativ bună, sunt prezente palpitații, dispnee de efort, pneumopatii repetate, hipotrofie staturo-ponderală. Auscultatoriu, tabloul este acelaşi (suflu sistolo-diastolic

continuu, subclavicular stâng, intens şi aspru, constant însoţit de freamăt şi cu zgomot II accentuat la pulmonară).

Radiografic, cordul este de volum normal (cu vascularizaţie pulmonară moderat crescută), până la dilatare marcată a cavităţilor stângi şi aortei ascendente, cu hipervascularizaţie pulmonară.

ECG variază şi ea de la normală până la suprasolicitare diastolică a VS (în C. A. largi), pentru ca la cei cu obstrucţie vasculară pulmonară să se noteze HVD pură.

Echografia confirmă diagnosticul (evidenţiază C. A. şi îi măsoară dimensiunile).

Cateterismul cardiac şi angiografia precizează şi eventuala asociere a altor MCC.

Tratament

1. Tratamentul general include administrarea de oxigen (spre a se menţine PO_2 la 60-85 torr).

2. Tratamentul farmacologic implică tratamentul ICC şi – eventual – închiderea farmacologică a C. A. cu indometacină (eficientă în 50% din cazuri).

3. Tratamentul chirurgical este simplu (intervenţie extracardiacă) şi constă în ligatura C. A. sau secţionarea acestuia între două ligaturi. Ca indicaţii suplimentare sunt şi riscul grefei osleriene, BVOP progresivă şi ICC. Intervenţia se poate efectua încă din prima săptămână de viaţă. Este contraindicată la cei cu obstrucţie vasculară pulmonară (raport al rezistenţelor pulmonare/sistemice > 0,7), deoarece C. A. este singura cale de deviere a sângelui, limitând parţial consecinţele hipertensiunii pulmonare; este, de asemenea, contraindicată în cazul asocierii altor MCC în care PCA poate fi singura cale de a menţine irigaţia pulmonară şi trebuie menţinută cu orice preţ. În acest scop se vor folosi prostaglandine (PGE 1). Închiderea prin intermediul unui dispozitiv ocluziv (prin cateter) este un procedeu încă experimental.

Evoluţie

În PCA cu şunt mic (moderat) apar simptome mai severe în cea de a 3-a – a 4-a decadă de viaţă (prin hipertensiune pulmonară şi ICC). Închiderea spontană a C. A. poate apărea la nou-născuţii prematuri (de regulă în primii 2 ani de viaţă).

PCA cu şunt larg sau cu hipertensiune pulmonară poate duce la deces (ICC) la vârsta de sugar sau la apariţia BVOP (de regulă în a doua sau a treia decadă de viaţă).

III. MCC FĂRĂ ŞUNT (OBSTRUCŢIE)

1. COARCTAŢIA AORTEI (Co. A.) reprezintă stenozarea (strâmtorarea) de grade variate a lumenului aortic (pe distanţă variabilă), de regulă la joncţiunea crosei cu aorta descendentă, după emergenţa arterei subclaviculare stângi (rareori poate fi situată la aorta abdominală).

Co. A. reprezintă cca. 6-10% din toate MCC (la copiii cu sindrom Turner este prezentă în cca. 25% din cazuri).

Stenozarea este adesea marcantă (până la obstrucţie totală) şi se întinde pe o lungime de la câţiva mm până la mulţi cm (artera post-stricturală este de regulă dilatată).

Co. A. izolată (există şi cazuri asociate cu alte malformaţii congenitale cardiace sau extracardiace) se clasifică în funcţie de raportul cu canalul arterial în:

- Co. A. preductală (stenozare înainte de emergenţa C. A.) sau de tip infantil şi
- Co. A. postductală (tipul adult) în care stenozarea este situată după emergenţa C. A.).

Suplinirea zonei stenozate impune dezvoltarea unei circulaţii colaterale, de regulă între ramuri ale arterei subclaviculare stângi şi ramuri ale mamarei interne (mai ales arterele intercostale), perechile a III-a – a IV-a). În forma postductală, această circulaţie colaterală se dezvoltă în viaţa fetală, pe când în cea preductală la naştere nu există circulaţie colaterală (existenţa unei C. A. deschis nu a făcut necesară dezvoltarea intrauterină a acesteia) şi închiderea C. A. duce rapid la ICC.

Consecinţele hemodinamice ale acestui obstacol sunt: HVS, TA crescută la nivelul membrelor superioare şi la extremităţile cefalice şi scăzută la membrele inferioare, dezvoltarea circulaţiei colaterale şi creşterea retrogradă a presiunii din VS, AS şi capilarele pulmonare.

Toleranţa este cu atât mai precară cu cât Co. A. este mai îngustă şi pe o lungime mai mare, fiind influenţată şi de raportul anatomic cu C. A. (mult mai gravă este forma preductală).

Tabloul clinic la sugari

Poate fi notat precoce (chiar din prima lună), cu semne de ICC severă (precipitată uneori de o infecţie acută respiratorie), sau poate fi sugerat de discordanţa pulsului între membrele superioare (bine bătut) şi cele inferioare (slab sau absent). Aceasta impune măsurarea TA (metoda Doppler sau „flush"). Un gradient de presiune ≥ 20 mmHg între membrele superioare şi inferioare semnifică Co. A. Auscultaţia relevă un suflu sistolic parasternal (spaţiul II-III i.c. stâng).

Examenele radiografice arată cardiomegalie şi hipervascularizaţie pulmonară.

ECG, în Co. A. izolată, arată: SSVD (în primele şase luni de viaţă), după care apare o moderată SSVS (asocierea altor MCC modifică traseele).

Echografia aduce informaţii valoroase, dar investigaţiile endocavitare se fac de urgenţă la sugar, ele precizând tipul de Co. A. şi eventualele MCC asociate.

Rezonanța magnetică a devenit deosebit de utilă (neinvazivă) în această MCC.

Tabloul clinic la copilul mare

Co. A. este fie cunoscută de la vârsta de sugar (şi bine tolerată), fie descoperită ocazional (la un examen sistematic sau la apariția unei complicații: hemoragie meningocerebrală, grefă bacteriană). De obicei, atrage atenția pulsul femural absent sau slab perceptibil, apoi inversarea gradientului normal al TA (care, cu excepția primului an, este mai mare la membrele inferioare), în sensul unor valori la membrele superioare cu ≥ 20 mmHg mai mari.

Examenul fizic notează adesea un moderat suflu sistolic în axila stângă. La unii copii se pot palpa pulsațiile arterelor intercostale.

Paraclinic

– Radiografia: HVS, pedicul vascular „strâmtat", adesea o imagine în „E" pe marginea stângă a esofagului (opacifiat cu bariu), dată de dilatația pre- şi poststenotică şi de zona coarctată în sine. După vârsta de 5-6 ani se evidențiază eroziuni costale (III-VI), deci circulația colaterală arterială.

– ECG: aspect normal sau discretă HVS.

– Echografia bidimensională vizualizează zona de coarctație iar studiile Doppler color îi evaluează severitatea.

– Cateterismul nu este obligatoriu în formele pure de Co. A, dar angiografia este importantă precizând detalii (diametru, întindere, MCC asociate ş.a.).

Tratamentul se adaptează gradului de toleranță (în formele excelent tolerate ne abținem de la tratament).

1) Tratamentul medical este cel al ICC. Dacă răspunsul la tonicardice este bun (în 24-48 de ore) acestea se vor continua cu tratamente de întreținere (luni de zile), până la dispariția semnelor de decompensare şi completa regresie a cardiomegaliei. Nitroprusiatul sau propranolul permit adesea amânarea operației până la vârsta optimă. De asemenea, menținerea unui C. A. potent (prostaglandine) poate stabiliza starea unui sugar grav până când poate fi operat în condiții mai bune. Ca metodă paliativă s-a folosit uneori angioplastia percutanată cu balon (dilatarea coarctației).

2) Tratamentul chirurgical constă în rezecția segmentului aortic stenozat şi restabilirea continuității aortei prin sutură directă sau prin intercalarea unei proteze (procedeul Crawford), intervenție care se practică precoce.

Copiii la care intervenția s-a efectuat la vârsta şcolară au un risc semnificativ de evolua către HTA sistemică şi disfuncții miocardice.

2. STENOZA AORTICĂ (S. Ao) reprezintă cca. 5% dintre toate MCC şi poate fi situată valvular (ca un adevărat „jiclor"), supravalvular („în diafragmă"), subvalvular (stenozare circulară a aortei) sau asociind aceste leziuni.

Consecința hemodinamică este HVS considerabilă.

Clinic

Pot exista semne de ICC stângă precoce sau tardive (dureri şi sincope la efort, prin hipovascularizație coronariană). Tipică este asocierea unui suflu holosistolic aspru, rugos (în focarul aortei) însoțit de freamăt, cu dispariția zgomotului II şi cu puls periferic foarte slab.

Paraclinic

- *Radiografic*: plămân normal, cardiomegalie (prin HVS);
- *ECG*: semne „caricaturale (groteşti)" de HVS de tip sistolic.
- *Echografia* identifică anomalia (sediu, severitate etc.), fiind tehnica neinvazivă de bază pentru diagnostic şi urmărire.
- *Explorările invazive* au cedat în bună măsură locul echografiei.

Tratament

Tratamentul este chirurgical: în forma supravalvulară, intervenția este relativ facilă şi are un prognostic bun. În cea valvulară, se rezecă zona de stenoză (circulație extracorporeală), dar aceasta implică riscul insuficienței aortice secundare, necesitând reintervenție. De aceea, unii autori propun rezecția urmată de implantarea unei valve. Intervenția este justificată de gravitatea ICC şi de riscul grefei osleriene.

3. STENOZA PULMONARĂ (S. P.)

Reprezintă cca. 10% din toate MCC. Ea poate fi:

– anomalie singulară (cu sept intraventricular intact) ca stenoză valvulară pulmonară sau

– asociată cu alte MCC.

Cuspidele valvei apar stenozate, îngroşate, fuzionate, formând o membrană sau un diafragm cu un orificiu central cu diametrul de 2-10 mm (ocazional fuzionează doar două cuspide, valva apărând bicuspidă). Hemodinamic creşte presiunea sistolică şi apare HVD direct proporțională cu gradul de obstruare în calea de evacuare a VD.

Formele uşoare şi moderate sunt, de regulă, asimptomatice, cele severe având semne de insuficiență VD şi cianoză (la sugar).

Examenul clinic

În formele uşoare şi moderate evidențiază un suflu sistolic de ejecție în focarul pulmonarei şi dedublarea zgomotului II.

Investigații paraclinice

În *formele uşoare şi moderate* arată o dilatare poststenotică a pulmonarei, uşoară HVD şi – echografic – sediul şi gradul stenozei.

În *formele severe* apar semne de ICC (VD), creşterea presiunii venoase, cardiomegalie, suflu sistolic intens la pulmonară (adesea însoțit de freamăt), absența componentei pulmonare a zgomotului II.

Paraclinic se evidențiază cardiomegalie (pe seama cavităților drepte), dilatarea poststenotică a trunchiului pulmonar şi a arterei pulmonare stângi, cu diminuarea vascularizației pulmonare.

ECG: HVD importantă, echografia demonstrând defectul (şi severitatea). Investigaţiile invazive (inclusiv ventriculografia dreaptă selectivă şi cineangiocardiografia) aduc detalii suplimentare.

Complicaţii: ICC (cea mai frecventă mai ales în primul an de viaţă), endocardită infecţioasă (mai rară). La sugar apare cianoza (şunt dreapta-stânga prin foramen ovale).

Evoluţie

În formele uşoare şi moderate viaţa poate fi normală (copiii vor fi evaluaţi cu regularitate). În S. P. severă, evoluţia poate fi agravată brusc prin apariţia disfuncţiei VD şi ICC.

Tratament

În formele severe se practică valvuloplastie cu balon pe cateter, care dilată orificiul stenozat (cu rezultate excelente în majoritatea cazurilor) sau valvulotomie electivă (indicată la copiii cu presiune VD ≥ 50 mmHg sau mai mare de 2/3 din presiunea sistemică).

4. PROLAPSUL DE VALVĂ MITRALĂ (P.V.M.)

Reprezintă o prolabare (deplasare posterioară sau în sus, în atriul stâng) a valvei mitrale în cursul sistolei ventriculare. Apare mai ales la fete peste vârsta de 6 ani, cu o constituţie firavă, şi cu anomalii ale cuştii toracice (scolioză, pectus excavatum).

Incidenţa P.V.M. este estimată la 2-20% (procent mai mare la adolescente cu trăsăturile menţionate).

Clinic

Marea majoritate a cazurilor sunt asimptomatice. Se raportează adesea dureri toracice, palpitaţii, ameţeli sau alte manifestări nespecifice. Aritmiile semnificative sunt neobişnuite, iar intoleranţa la efort rară.

„Pecetea" P.V.M. este clacmentul sistolic al mitralei. Perceperea clacmentului impune auscultaţia în diverse poziţii (se aude mai ales în poziţie verticală sau în poziţia „de rugăciune mahomedană"). Clacmentul este mezosistolic, de regulă la nivelul apexului, dar şi pe marginea stângă a sternului. Uneori, clacmentul este urmat de un suflu mezosistolic cu iradiere spre stern, semnificând asocierea unei insuficienţe mitrale (mult mai rar).

Investigaţii paraclinice

- *Radiografic*: aspectul este de regulă normal.
- *ECG*: arată, de asemenea, trasee normale.
- *Echocardiografia* pune diagnosticul, elementul semnificativ fiind deplasarea sistolică posterioară a cuspidei mitrale anterioare. Interpretarea este uneori dificilă (există rezultate fals pozitive şi fals negative).
- *Metodele invazive* (cateterism cardiac, angiografie) sunt foarte rar indicate.

Tratament

Este de obicei inutil. În rarele cazuri de dureri toracice severe, propranolul poate fi eficient. Profilaxia endocarditei bacteriene subacute se indică doar în formele asociate cu insuficienţă mitrală (unii o recomandă însă în toate cazurile, la intervenţii chirurgicale sau stomatologice).

Evoluţia naturală pledează pentru o afecţiune benignă, apărând ca o variaţie comună faţă de normal, la copiii cu constituţie astenică (prezumtiv ar rezulta din modificările geometriei VS şi ale valvei mitrale).

Bibliografie selectivă

1. ARFKEN, CL. et al.: *Mitral Valve prolaps: Association with symptoms and anxiety.* Pediatrics: 85; 311, 1990.
2. BERNSTEIN, D.: *Congenital Heart Disease.* In NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS 16th Ed. (BEHRMAN, R. E., etal.: edts). W. B. Saunders Co. p. 1362, 2000.
3. CIOFU, E., CIOFU, C: *Esenţialul în pediatrie*. Ed. med. Amaltea, p. 220, 1997.
4. GEORGESCU, A.: *Curs pentru studenţi*, an VI, 2000.
5. ING. F. F. et al.: *Early diagnosis of coarctation of the aorta in children. A continuing dilemma.* Pediatrics 98: 378, 1996.
6. MAHONEY, L. T. et al.: *Atrial septal defects that presents in infancy.* Am J. Dis. Child, 140; 1115, 1986.
7. POPESCU, V. (sub red.): *Algoritm diagnostic şi terapeutic în pediatrie.* Ed. med. Amaltea, p. 224, 1999.
8. RELLER, M. D., et al.: *Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: An echografic color flow Doppler study.* J. Pediatr., 112; 441, 1988.
9. WARD. K. E., et al.: *Delayed detection of coarction in infancy. Implications for timing newborn follow-up.* Pediatrics, 86, 972, 1990.
10. WOLFE, R. R., et al.: *Congenital Heart Disease.* In „CURRENT PEDIATRIC DIAGNOSIS AND TREATMENT": HAY, W. W. Jr (Edt) 14th Ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill, p. 479, 1999.

7.4. INSUFICIENŢA CARDIACĂ CONGESTIVĂ (ICC)

(A. Georgescu)

ICC reprezintă incapacitatea cordului de a furniza debitul sanguin adecvat nevoilor metabolice ale organismului.

Clasificare

Se folosesc criterii diverse:

1. umplerea ventriculară: IC congestivă şi IC hipodiastolică (umplere insuficientă);
2. evoluţie: IC acută şi cronică;

3. cavitatea preponderent afectată: IC dreaptă, stângă şi globală;
4. mecanisme fiziopatologice:
   a) sediul repercusiunii: IC anterogradă şi IC retrogradă;
   b) debitul cardiac: IC cu debit scăzut (afectare miocardică primară) şi IC cu debit crescut:
      - prin scăderea rezistenţei sistemice (fistule arteriovenoase, beri-beri, tireotoxicoză) şi
      - prin umplere ventriculară crescută (transfuzii excesive, retenţie de apă);
5. starea clinică: IC compensată şi IC decompensată (cordul nu mai poate pompa suficient sânge spre a asigura funcţia renală normală);
6. unii folosesc o clasificare stadială:
   - gradul I: fără tulburări la efort obişnuit;
   - gradul II: simptome la eforturi mari sau moderate;
   - gradul III: simptome la eforturi mici;
   - gradul IV: simptome prezente şi în repaus.
7. vârsta: IC la nou-născut, sugar şi copil. Din totalitatea ICC pediatrice, peste 90% debutează în primul an de viaţă şi 80% în primul semestru (cca. 20% debutează în prima săptămână de viaţă).

Etiologie

IC are cauze multiple, ea putând fi faza finală a oricărei afecţiuni cardiace la copil. Schematic, cauzele sunt:

1. boli congenitale de cord (MCC), de departe cauza cea mai frecventă şi
2. boli miocardice:
   a. primare (miocradite, fibroelastoză endomiocardică: FEEM, miocardiopatii, aritmii);
   b. secundare (anemii, boli metabolice congenitale, pneumopatii, HTA, boli endocrine, perturbări electrolitice etc.).

Cauze fetale: anemii severe (hemoliză, transfuzii feto-materne, infecţia cu parvovirus B19, anemii hipoplastice), aritmii (tahicardie supraventriculară sau ventriculară, bloc cardiac complet ş.a.), suprasarcină volumetrică (MCC), boli miocardice primare (FEEM, glicogenoze ş.a.).

Cauze la nou-născuti:

1. *ICC cu debut precoce* (în prima săptămână): detresă respiratorie (boala membranelor hialine) şi MCC severe (atrezie sau coarctaţie aortică, transpoziţia marilor vase etc.) şi
2. *ICC cu debut tardiv* (după prima săptămână):
   a. MCC trec pe primul loc;
   b. FEEM (rară);
   c. Cardiopatii dobândite: miocardita cu virus Coxsackie B, excepţională la această vârstă. La prematur, supraîncărcarea lichidiană, cordul pulmonar şi MCC sunt cauzele uzuale.

Cauze la sugar şi preşcolar:

1. *Cauze cardiovasculare*: MCC, aritmii, miocardite, cardiomiopatii metabolice;
2. *Alte cauze*: acidoză, boli respiratorii, boli ale SNC, anemii, septicemii, hipoglicemie, HTA secundară (sindrom hemolitic-uremic), boala Kawasaki ş.a.

Cauze la copil şi adolescent: RAA (trece pe primul loc), HTA (glomerulonefrite), miocardite (bacteriene sau virale), tireotoxicoză, hemosideroză-hemocromatoză, terapie antitumorală (iradiere, doxorubicină), siclemie, endocardite, cord pulmonar (mucoviscidoză), cardiomiopatii, MCC incomplet rezolvate chirurgical sau complicate (infecţii aritmii, obstrucţie vasculară pulmonară progresivă), intervenţii operatorii etc.

Tabloul clinic

Depinde de starea „rezervei cardiace" (mecanismele compensatorii menite să menţină funcţia metabolică normală):

- copilul care a epuizat-o (până la punctul în care debitul cardiac nu mai satisface nevoile bazale) este simptomatic şi în repaus;
- altul poate fi confortabil în repaus, dar incapabil să-şi sporească debitul cardiac la efort (chiar mic) fără a apărea simptome semnificative;
- copilul cu leziuni cardiace uşoare poate necesita eforturi serioase spre a-şi compromite funcţia cardiacă.

Alterarea funcţiei de pompă a miocardului are două consecinţe fundamentale, din care derivă toate manifestările clinice: 1) scăderea debitului sistolic şi 2) creşterea volumului de sânge la sfârşitul diastolei (cu excepţia IC hipodiastolice).

1. Scăderea debitului sistolic determină manifestări:
   a. *cardiovasculare*:
      - cardiace (cardiomegalie, tahicardie, ritm de galop),
      - vasculare (modificări de puls şi TA, de aspect al extremităţilor, paloare, transpiraţii);
   b. *sistemice* (astenie, oboseală la eforturi tot mai mici, semne urinare, perturbarea creşterii şi dezvoltării).

Cardiomegalia, invariabil prezentă (absenţa ei face foarte improbabil diagnosticul), poate fi considerată drept ICC chiar în absenţa altor semne, deşi poate fi prezentă şi în MCC cu şunt stânga-dreapta fără ICC. Se asociază frecvent cu zgomotul de galop (în dilataţii ventriculare mari se asociază ocazional cu regurgitaţia mitrală sau tricuspidă). Radioscopic se notează diminuarea contracţiilor sistolice („cord mare, asistolic").

Tahicardia (ritm cardiac > 160/minut la sugar şi > 100/minut la copilul mare) este, de regulă, între 150-200/minut (scurtează diastola). La copilul mare, o excesivă creştere a alurii ventriculare (AV) la efort, cu întârzierea revenirii la normal, poate fi un semn precoce al ICC. O AV > 230/minut ridică suspiciunea de tahicardie paroxistică supraventriculară (TPSV) drept cauză a ICC (ECG de urgenţă!).

Ritmul de galop (ritm în trei timpi). Dilatarea ventriculară se asociază cu galopul protodiastolic (zgomotul III al cordului), cu valoare diagnostică mare, iar dilatarea atrială cu galop presistolic (zgomotul IV al cordului). La o AV rapidă apare galopul „de sumație" (asocierea celor două ritmuri de galop). Galopul dispare la corectarea ICC (uneori este depistat doar fonocardiografic).

Alte semne auscultorii pot fi cele ale leziunii cardiace de fond.

Pulsul arterial periferic este slab, uneori apare „pulsul paradoxal" (semnul Griesinger-Küssmaul), cu diminuarea accentuată a intensității în inspir (semn de jenă în circulația intratoracică) sau pulsul alternant (alternanța regulată a unei bătăi normale cu una slabă), care ar fi singurul semn direct de alterare a performanței miocardice.

T. A. scade (până la șoc cardiogen în unele cazuri).

Extremitățile sunt reci, cianotice sau marmorate, adesea umede.

Paloarea exprimă vasoconstricția arteriolară periferică.

Transpirații excesive (la sugari sunt adesea însoțite de erupții).

Astenia și oboseala la eforturi tot mai mici pot fi reliefate anamnestic insistând asupra alimentației (la sugar) sau asupra activității copilului (la școlar).

Perturbarea creșterii staturoponderale (până la cașexie cardiacă).

Manifestări renale: oligurie, proteinurie (sub 1g/l), hematurie microscopică (scăderea fluxului renal).

Alte semne: alterarea senzoriului (reducerea fluxului sanguin cerebral).

2. Creșterea volumului de sânge din ventricul la sfârșitul diastolei generează manifestări clinice diferite în funcție de sistemul venos preponderent afectat.

a. Insuficiența ventriculară stângă duce la stază în teritoriul pulmonar exprimată prin:

- tahipnee: peste 50-100 respirații/minut (în somn), putând produce alcaloză respiratorie;
- dispnee progresivă, până la geamăt, tiraj și bătăi ale aripilor nasului (la sugar). La copilul mai mare poate fi dispnee de efort sau de decubit (ortopnee) ori dispnee paroxistică nocturnă;
- wheezing: expir zgomotos, șuierător (se confundă ușor cu bronșiolita acută sau cu astmul bronșic);
- tuse cronică iritativă, supărătoare, care nu cedează la sedativele uzuale (apare la efort sau în accese nocturne);
- cianoza – produsă sau accentuată de scăderea complianței pulmonare;
- voce răgușită, bitonală (compresie a nervului recurent de către artera pulmonară stângă și atriul stâng dilatate);
- raluri subcrepitante fine („de stază"), bazal, echivalând cu prezența edemului pulmonar (transsudat alveolar important);
- edem pulmonar acut (forma acută, gravă a insuficienței ventriculare stângi);
- hemoptizii.

b. Insuficiența ventriculară dreaptă duce la creșterea presiunii în sectorul venos al marii circulații, exprimată clinic prin:

- hepatomegalie (semnul cardinal al ICC drepte la copii, cel mai constant și dintre cele mai precoce semne) dureroasă (inițial la efort, apoi și în repaus). Staza venoasă severă și prelungită poate duce și la splenomegalie.
- stază în venele mari cu: reflux hepatojugular, turgescența venelor jugulare (la sugar are echivalent bombarea fontanelei anterioare), creșterea presiunii venoase centrale (PVC), cefalee;
- stază în interiorul mezenteric: anorexie, grețuri, vărsături, senzație de plenitudine, balonări epigastrice postprandiale, flatulență, tulburări de tranzit;
- creșterea cantității de lichid interstițial (baza edemelor cardiace) și, eventual, apariția de lichid în seroase (ascită, hidrotorax, rare la copil). Edemele periferice sunt rareori prezente la sugar și au prognsotic sever.

c. Insuficiența cardiacă globală (biventriculară) însumează semnele creșterii presiunii venoase (în ambele circulații) cu cele ale scăderii debitului cardiac.

*
* *

În general, manifestările cardinale ale ICC la copil sunt trei: cardiomegalia (indispensabilă), tahipnea (ICC stângă) și hepatomegalia (ICC dreaptă).

La copilul mare, tabloul este în general similar celui de la adult. La sugar, tabloul clinic este dominat de semnele respiratorii, ICC fiind cu atât mai dificil de recunoscut, cu cât copilul este mai mic.

Investigații paraclinice

- *Radiografia toracică* (indispensabilă) relevă:
  - cardiomegalie (indice cardiotoracic > 0,55), constantă,
  - semne pulmonare (evaluarea fluxului sanguin pulmonar, aspect floconos perihilar prin edem interstițial, rareori hidrotorax, eventual edem pulmonar acut), eventual revărsat pericardic.
- *ECG*: nu are nici un aport la diagnosticul de ICC, dar este ideală pentru evaluarea aritmiilor, de mare valoare în monitorizarea digitaloterapiei și de neînlocuit în afirmarea supraîncărcării ventriculare.
- *Echocardiografia* evaluează funcția miocardică, dimensiunile ventriculare (fracția de scurtare, normal 28-40%; fracție de ejecție, normal 55-65%), elucidează suspiciunea de lichid pericardic, pune adesea diagnosticul cauzal (MCC etc.) și contribuie la calcularea raportului preejecție/ejecție (normal 0,35 ± 0,04, valori peste 0,4 denotând ICC).

- *Gazele sanguine şi pH-ul*: hipoxie, hipercapnie, acidoză (respiratorie, metabolică sau mixtă) în ICC severă.
- *Ionograma serică*: hiponatriemie (sub 120 mEq/l) „de diluţie", hipocloremie, creşterea bicarbonatului, uneori hiperkaliemie şi creşterea lactacidemiei.
- *Alte investigaţii*: hemogramă (anemie sau policitemie, leucopenie în miocardite, leucocitoza nu semnifică obligatoriu infecţia!), VSH (inflamaţie sistemică, dar valoare mai mică în ICC), hipoglicemie (complicaţie frecventă la sugar), hipocalcemie, examen de urină, teste funcţionale hepatice. Uneori, pot fi necesare studii hemodinamice: cateterism cardiac, angiocardiografie, măsurarea PVC ş.a.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv al ICC este preponderent clinic, bazat pe asocierea tahicardiei, cardiomegaliei şi hepatomegaliei.

Diagnosticul diferenţial

Este bazat pe vârsta copilului:

- *la nou-născut* pot fi evocate: boala membranelor hialine, MCC diverse, hernii diafragmatice, boli renale, hematologice ale SNC, septicemii etc.
- *la sugar*, cel mai dificil este de diferenţiat ICC de bronhopneumopatiile acute dispneizante (virale), de astmul bronşic ş.a.
- *la copilul mare*, diagnosticul diferenţial poate viza edemele, edemul pulmonar acut (EPA), noi pusee de RAA ş.a.

Diagnosticul etiologic distinge:

1. *ICC primitivă*: miocardite acute, FEEM ş.a.
2. *ICC secundară*:
   a. unei MCC (etiologia majoră în primul an de viaţă) sau
   b. unei cardiopatii dobândite: RAA, HTA renală, cauze mai rare: beri-beri, anemii severe, cordul pulmonar cronic, fibroza miocardică din mucoviscidodoza, TPSV etc.

Tratament

ICC, mai ales cel instalat acut, este uneori o **URGENŢĂ MEDICALĂ**. Obiectivele tratamentului sunt:

1. ameliorarea eficienţei miocardice (mijloace: digitală şi alte substanţe inotrop-pozitive);
2. eliminarea excesului acumulat de apă şi sodiu (dietă, diuretice);
3. scăderea nevoilor periferice (repaus la pat, sedare);
4. ameliorarea oxigenării tisulare (oxigenoterapie);
5. reducerea postsarcinii.

Tratamentul vizează:

1. boala de fond (tratament etiologic);
2. ICC în sine.

Tratamentul etiologic poate fi imediat: corticoterapie în RAA, antiaritmice, antihipertensive, masă eritrocitară, vitamina B, măsuri specifice în tireotoxicoză, miocardite, calciu i.v. etc. Urgenţa este variabilă în cardiopatiile care necesită chirurgie (MCC, endocardite etc.).

1. **Măsuri generale**:
   - *Repausul la pat* (reduce nevoile energetice, despovărează circulaţia), este rareori necesar ca repaus strict. Sugarul (copilul) anxios poate necesita **sedare** (morfină 0,1 mg/kgc s.c. sau i.v., cu condiţia controlului adecvat al căilor respiratorii). Alternative pot fi: fenobarbital (3 mg/kgc i.m. sau p.o.), diazepam (0,3-1 mg/kgc i.m.).
   - *Alte măsuri*: combaterea febrei, reducerea strictă a manipulării copilului ş.a.
   - *Dieta*. Malnutriţia sugarului cu ICC se datorează nevoilor metabolice crescute şi aportului caloric redus. Ca atare, se va creşte aportul caloric zilnic (cu porţii mici, la intervale scurte). Gavajul poate fi o soluţie la sugarul care nu poate suge. Cardiomegalia provoacă adesea un reflux gastroesofagian.

Sugarul nu tolerează formulele sărace în sodiu (diureticele eficiente permit folosirea alimentelor mai gustoase).

În dieta copilului mare nu se va adăuga sare la prepararea hranei, iar restricţia cronică de sodiu va fi moderată (se acceptă sodiul existent în lapte, carne, ouă, unt).

- *Oxigenoterapia* creşte PaO_2 sistemică, depăşind blocajul capilaroalveolar adus de edemul pulmonar şi diminuând astfel aportul hipoxiei la patogenia ICC. Indicaţia sa este orice ICC decompensată şi este obligatorie în prezenţa semnelor clinice de desaturare a sângelui periferic (cianoză), pentru ameliorarea oxigenării tisulare. Chiar în absenţa cianozei, dispneea şi polipneea se ameliorează adesea la administrarea de oxigen umidificat în concentraţie de 30-40% (sub izoletă sau cort, pe sondă nazală etc.). Oxigenul este util chiar şi în MCC cianogene.

2. **Tonicardiacele** reprezintă elementul esenţial în tratamentul ICC.

- *Digoxina* este opţiunea de elecţie la copil deoarece: este bine tolerată, cu risc redus de supradozare (timp de înjumătăţire 36 de ore); se poate administra p.o., i.m., i.v. (dozele fiind sensibil apropiate); se absoarbe bine din tubul digestiv (60-85%), cu efecte iniţiale la 30 de minute de la administrare şi maxime la 2-6 ore (i.v. îşi începe acţiunea la 10-30 minute şi este maximă la 1-4 ore).

Digoxina traversează placenta (fătul cu ICC poate fi tratat cu digoxină dată mamei); eliminarea este renală (proporţională cu rata filtrării glomerulare), de unde necesitatea ajustării dozelor în raport cu starea funcţională a rinichiului.

Efect major: creşte forţa de concentraţie a miocardului. Alte efecte: creşte tonusul vagal la nodulii S.A. şi A, V., de unde rărirea ritmului cardiac şi întârzierea conducerii excitaţiei în miocard.

Mod de prezentare: fiole (2 ml = 0,5 mg = 500 µg), comprimate (0,25 mg, cu biodisponibilitate incertă), soluţie hidrocalorică glicerinată (0,5 mg/ml, flacon de 10 ml = 5 mg cu 30 picături/ml).

I. Digitalizarea rapidă se face, de regulă, i.v. cu doze de:

	Parenteral (mg/kgc)	Oral (mg/kgc)
prematur	0,035	0,04
1 săptămână – 2 ani	0,05	0,07
sub o săptămână şi peste 2 ani	0,04	0,06

(în general dozele i.v. reprezintă cca. 70% din cele orale)

Se folosesc diverse scheme de digitalizare rapidă: se începe cu ½ din doza calculată, apoi – la câte 12 ore – câte ¼ din doza totală (alţii recomandă dozele 2 şi 3 la intervale de 6-8 ore sau chiar ½ din doza iniţială şi cealaltă jumătate după 4-6 ore). Pentru o digitalizare foarte rapidă se poate administra toată doza într-o singură priză, urmărind apoi atent copilul.

Înaintea începerii digitalizării, se vor evalua factorii susceptibili de a favoriza intoxicaţia şi ne vom asigura că nu a primit digitalice (mai ales cu acţiune prelungită) în ultimele două săptămâni.

Monitorizarea tratamentului de atac este:

1. clinică (criteriile de eficienţă sunt: dispariţia dispneei, normalizarea pulsului, TA şi a frecvenţei respiratorii, reducerea cardio- şi hepatomegaliei, a semnelor de PVC în circulaţia sistemică);

2. ECG. Se va efectua traseul anterior fiecărei prize de digoxină, apoi după completarea dozei de atac, precum şi la orice semn de toxicitate digitalică.

3. Digoxinemia, fără a fi o metodă de rutină, se determină când:

- doza de atac nu aduce efectele scontate;
- când s-a administrat (ingerat) accidental o cantitate necunoscută de digoxină;
- când funcţia renală este afectată;
- când sunt posibile interacţiuni medicamentoase (chinidină de exemplu);
- când sunt dubii privind complianţa şi
- când se suspectează efecte toxice.

În acest scop se recoltează sânge imediat premergător unei noi doze (dar la minimum patru ore de la ultima doză). Nivelul aşteptat este de 2-4 ng/ml la sugar şi 1-2 ng/ml la copilul mai mare. Riscul toxicităţii

este foarte mare la valori > 4 ng/ml (la nou-născut), > 3 ng/ml (1 lună-1 an) şi > 2 ng/ml (la copilul de peste un an). Nivelul seric nu este element de diagnostic în sine, ci confirmarea toxicităţii demonstrate de perturbările de ritm şi de conducere etc.

Semnele ECG de eficienţă: scurtarea intervalului QT, rărirea ritmului sinusal, uşoară alungire PR, uşoară deprimare a segmentului ST, turtirea sau inversarea undei T.

Semnele toxicităţii digitale sunt:

1. clinice:
   a) digestive (greţuri, vărsături, mai rar întâlnite la copil) şi
   b) cardiovasculare: bradicardie (definită ca AV < 100/minut la sugar, < 80/minut la copilul mic şi < 60/minut la şcolar şi folosită adesea drept criteriu de reducere a dozelor), aritmii diverse (bigeminism, extrasistole, fibrilaţie);
2. ECG:
   a) precoce („de alarmă"): deprimare accentuată a ST, alungire moderată a PR, ocazional extrasistole, semne care permit continuarea digitalizării, cu prudenţă, în doze mai mici şi
   b) manifeste (care impun sistarea digitalei): alungire marcată a PR, blocuri atrioventriculare, extrasistole bi- sau trigeminism, tahicardie paroxistică, flutter, fibrilaţie.

Nu există o corelaţie strictă între ECG şi efectul terapeutic (care se apreciază clinic!).

Deşi aritmia poate fi frecvent legată de boala cardiacă primară, la copilul digitalizat orice formă de aritmie care apare trebuie atribuită digitalei până la proba contrarie (până la clarificare se sistează tratamentul).

În cazul *ineficienţei digitalei* (la doze şi ritm corecte):

- se pot da doze adiţionale: ½ din doza de atac la fiecare 6-8 ore, până la apariţia semnelor de eficienţă sau a semnelor ECG „de alarmă" (este necesară monitorizarea).

Dacă, în lipsa răspunsului terapeutic, apar precoce semne de toxicitate, se caută:

- cauzele posibile de rezistenţă la tratament;
- nerespectarea măsurilor generale (repaus, dietă etc.);
- prezenţa factorilor care favorizează intoxicaţia: anemia, hipertiroidismul (eventual mascat la pubertate), hipovitaminoze, aritmii, fistule arterioveneoase, anoxia, prematuritatea ş.a.;
- suprapunerea unei miocardite acute (nou puseu de RAA) sau a unei endocradite lente pe un cord cu valvulopatie reumatismală;
- perturbări electrolitice generate de diuretice (hiponatriemie, hipokaliemie, alcaloză metabolică hipocloremică, hipomagneziemie, hipercalcemie);

- revărsat pericardic sau pericardită constrictivă (cauză de IC hipodiastolică);
- sindrom de malabsorbție (la digitalizare p.o.) sau interacțiune cu alte substanțe (fenobarbital, rifampicină, colestiramină ş.a.);
- insuficiență renală organică (aceasta impune reducerea dozelor conform tabelelor în funcție de nivelul ureei sau creatininei serice).

II. Terapia digitalică de întreținere începe la 8-12 ore de la terminarea digitalizării rapide, cu doze p.o. zilnice de 1/2-1/3 din cele ale digitalizării rapide, divizate în două prize, la 12 ore interval (de regulă dimineața şi seara), menținând lipsa semnelor clinice de decompensare şi asigurând reluarea activității anterioare.

La copilul peste 5 ani, doza zilnică nu o va depăşi pe cea a adultului (0,2-0,5 mg/24 h), dozele ajustându-se, în general, în funcție de răspunsul clinic şi de toleranță.

Când este necesară o digitalizare lentă, se poate începe tratamentul direct cu dozele de întreținere (fără a mai face digitalizarea rapidă).

Durata digitaloterapiei de întreținere depinde de cauza ICC: în cele cronice se va menține toată viața, în ICC acută de cauză reversibilă (de exemplu cord pulmonar acut), durata va fi scurtă, scurtându-se pe măsura dispariției semnelor afecțiunii cauzale (la sugar unii recomandă prelungirea tratamentului până la depăşirea vârstei de un an). În TPSV fără MCC asociate, tratamentul se continuă un an (pentru evitarea recidivelor). În miocardită şi FEEM se continuă minimum doi ani de la debut (dozele ajustându-se la creşterea ponderală).

Contraindicațiile digitalicelor: bloc A/V congenital, tetrada Fallot, tamponada cardiacă ş.a., iar ca măsură de precauție evitarea administrării concomitente a digoxinei cu calciu i.v.

Intoxicația digitalică este o mare urgență ce trebuie tratată prompt:

- oprirea imediată a tratamentului.
- golirea rapidă a stomacului (în cazul administrării orale) ameliorează prognosticul chiar dacă au trecut mai multe ore de la ingestie;
- plasarea copilului pe un monitor şi efectuarea ECG;
- dacă intoxicația nu este severă şi potasemia este normală, se aşteaptă excreția digoxinei (toxicitatea dispare în 12-24 de ore);
- dacă intoxicația este severă şi potasiul normal sau scăzut, se instituie o perfuzie i.v. cu soluție de glucoză 10% la care se adaugă KCl (3 mEq/kgc/zi) şi insulină cristalină (20 ui/l). Potasiul se administrează foarte prudent la cei cu bloc A/V de grad mare şi/ sau la cei cu funcție renală perturbată. La această soluție se poate adăuga proterenol (în set de administrare calibrat, titrat în doze adecvate menținerii ritmului şi debitului cardiac dorit);
- în prezența aritmiei (tahicardie, extrasistole, bloc A/V) se poate folosi i.v. fenitoin, începând cu 1 mg/kgc, lent, repetat la fiecare 5-10 minute (dublând doza) până la un total de 15 mg/kgc (hipotensiunea arterială impune încetinirea sau oprirea administrării);
- în tahicardie sau extrasistole ventriculare se poate da propranolol (contraindicat însă în blocul A/V şi în astmul bronşic);
- în cazul unui ritm cardiac lent se poate folosi atropina;
- în cazurile severe se recomandă anticorpi antidigoxină (fragmentul Fab, IgG, cu nume comercial: DIGIBIND). Când nu sunt accesibili, poate fi necesar un pacemaker transvenos pentru controlul aritmiei (uneori poate deveni necesară defibrilarea);
- ca substanță inotrop-pozitivă unii folosesc şi glucagonul, care acționează atât direct, cât şi prin intermediul catecholaminelor.

III. Terapia diuretică interferează reabsorbția renală a apei şi a sodiului, reducând volumul circulant, încărcarea pulmonară, presiunea de umplere ventriculară, PVC şi edemele periferice.

Furosemidul (F), diureticul de elecție, inhibă reabsorbția Na^+ şi a Cl^-, realizând o diureză rapidă. Dozele inițiale sunt de 1-2 mg/kgc (i.v. sau i.m.). În terapia de durată cu F. se folosesc doze de 1-4 mg/kgc/zi (divizate în 1-4 prize).

Monitorizarea electroliților serici este necesară deoarece F. provoacă pierderi de potasiu (în administrarea îndelungată), ceea ce impune suplimente de potasiu, în plus putând duce şi la alcaloză „de contracție".

Spironolactona, inhibitor al aldosteronului, economiseşte potasiul (de aceea se asociază cu F.), putând accentua retenția de K^+. Dozele uzuale (p.o.) sunt: 2-4 mg/kgc/zi, divizate în 2-3 prize.

Clorotiazida (CLT) se indică ocazional, în forme mai puțin severe de IC, având o acțiune mai slabă, în doze de 20-40 mg/kgc/zi (divizate în 2-3 prize). Eliminând potasiu, CLT necesită suplimente de potasiu (adesea prost tolerate), motiv pentru care se asociază cu spironolactona.

Alte diuretice. Unii autori (9) folosesc şi *hidroclorotiazida* în doze de 2 mg/kgc/zi (p.o.) sau, la nevoie, *acid etacrinic* (1 mg/kgc/zi) pentru a obține o diureză promptă.

Pentru întreținerea efectului, mulți autori folosesc (după inițierea diurezei cu F. i.v. sau i.m.) tiazide sau F. per oral, asociate cu spironolactonă (cu controlul periodic al electroliților serici). Complicațiile terapiei diuretice sunt tulburările hidroelectrolitice (depleție acută de Na^+ şi K^+, afară de spironolactonă) şi ale echilibrului acido-bazic (alcaloză hipocloremică, însoțită, eventual, de tetanie, datorită scăderii fracțiunii ionizante a Ca seric).

IV. Agenți care reduc postsarcina. Terapie relativă nouă (experiență la copil încă limitată), reduce rezistența vasculară periferică (acțiune vasodilatatoare), unii agenți diminuând şi tonusul venos sistemic (reduc deci şi presarcina). Reducerea postsarcinii este utilă mai ales în ICC din cardiomiopatii, insuficiență mitrală sau aortică severă sau din şuntul

stânga-dreapta. Aceşti agenţi (asociaţi digoxinei şi diureticelor) nu se indică, de regulă, în leziunile stenotice ale fluxului ventricular stâng.

Nitroprusiatul de sodiu (NP) se foloseşte doar în secţiile de terapie intensivă (în care se pot monitoriza atent: PVC, TA, debitul cardiac etc.) şi pentru cât mai scurt timp posibil, el producând vasodilataţie arterială periferică, reducând postsarcina şi scăzând întoarcerea venoasă la cord (prin venodilataţie), crescând deci, secundar, debitul cardiac. Riscul apariţiei bruşte a hipotensiunii arteriale impune monitorizarea permanentă a TA (el este contraindicat în hipotensiunea arterială preexistentă). În cazul folosirii prelungite a NP, este necesară monitorizarea nivelului seric al tiocianţilor (pe măsura neutralizării NP, se produc mici cantităţi de cianuri circulante, detoxificate în ficat şi eliminate urinar). În doze mari şi uz prelungit pot apărea intoxicaţii cu tiocianţi: oboseală, greţuri, dezorientare, acidoză, spasme musculare.

Captoprilul (CPT), inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (activ oral), produce dilataţie arterială prin blocarea produşilor de angiotensină II, cu o semnificativă scădere a postsarcinii (reduce şi presarcina prin venodilataţie) şi, prin interferarea producţie de aldosteron, contribuie la controlul retenţiei de sare şi apă (dozele p.o.: 0,3-6 mg/kgc/zi, divizate în 2-3 prize). Ca efecte adverse se notează: hipotensiune arterială, erupţii maculopapuloase, pruriginoase (pasagere), neutropenie, tuse cronică, toxicitate renală ş.a.

Enalaprilul, tot inhibitor al enzimei de conversie, are acţiune mai prelungită.

Hidralazina (miorelaxant arteriolar, fără efect asupra presarcinii) se foloseşte în dozele orale de 0,5-7,5 mg/kgc/zi (i.v.: 0,05 mg/kg), divizate în 3 prize. Mulţi copii necesită doze crescânde (în timp) pentru a menţine efectele dilatatoare periferice. Ocazional, se asociază cu agenţi venodilatatori (nitraţi). Reacţii adverse la hidralazină: cefalee, greţuri, vărsături şi, ocazional, la doze mari şi în administrare prelungită, lupus eritematos sistemic (reversibil la sistarea tratamentului).

Se mai foloseşte uneori *Prazosinul (Minipres)*, cu acţiune miorelaxantă periferică.

V. Agonişti adrenergici

Isoproterenolul (izoprenalină, aleudrin, bronchodilatin, isuprel etc.) este o catecholamină de sinteză cu acţiune preponderent betaadrenergică centrală şi periferică (vasodilataţie) care creşte contractilitatea miocardică (inotrop-pozitivă) şi reduce postsarcina. Se foloseşte i.v. (în cazurile cu debit cardiac scăzut), numai în servicii de terapie intensivă, unele doze pot fi titrate la 0,01-1,5 µg/kgc/minut, cu monitorizare continuă a TA şi a ritmului cardiac (risc de hipotensiune arterială). Este contraindicat la copii cu tahicardie semnificativă.

Dopamina (DP) are mai puţine efecte cronotrope şi aritmogene decât isoproterenolul. În plus, determină şi o vasodilataţie renală relativă,

foarte utilă în IC. La doze de 2-10 (20) µg/kgc/minut, DP creşte contractilitatea (cu puţine efecte vasoconstrictoare periferice), pentru ca la doze mai mari să poată creşte rezistenţa vasculară pulmonară.

Dobutamina (DB), derivat al DP, are efecte inotrope directe, cu moderată reducere a rezistenţei vasculare periferice. Se poate folosi (în doze de 2-20 µg/kgc/minut) ca adjuvant al DP, pentru a evita efectele vasoconstrictoare ale acesteia, având şi un risc mai mic de a perturba ritmul cardiac.

VI. Inhibitori ai fosfodiesterazei

Milrinone (MR) are efect inotrop-pozitiv şi efecte vasodilatatoare periferice semnificative. Se foloseşte în serviciile de terapie intensivă (ca adjuvant al DP sau DB) în doze iniţiale („de încărcare") de 50 µg/kgc (i.v.), urmate de perfuzie i.v. cu 0,25-1 µg/kgc/minut. Hipotensiunea arterială este un efect secundar major ce poate fi corectat prin restabilirea volumului intravascular normal.

Amrinone (AR) are acţiune similară (risc de trombocitopenie reversibilă la sistarea tratamentului).

VII. Betablocanţi în tratamentul cronic. Studii la adulţii cu cardiomiopatie dilatativă demonstrează că blocanţii beta-adrenergici ameliorează toleranţa la efort şi reduc mortalitatea generală. Se folosesc: *metoprolol* sau *carvedilol* (acestea având efecte blocante şi pe receptorii alfa precum şi efecte de înlăturare a radicalilor liberi).

În ICC secundară HTA, unii autori folosesc *Fentolamina* (Regitina) ca alfa-blocant.

VIII. Măsurile de urgenţă („eroice") se adresează edemului pulmonar acut (EPA) şi ICC cu debit cardiac scăzut.

În **EPA** (urgenţă medicală absolută):

1. Se plasează copilul în poziţie semişezândă.
2. Morfină (s.c., i.m., i.v.) 0,1 mg/kgc.
3. Oxigen (eventual cu agenţi antispumanţi: alcool etilic absolut, 2 părţi la 100 ml apă, în umidificatorul de oxigen).
4. Reducerea întoarcerii venoase la cord (diuretic potent: F. i.v., eventual sângerare 100-150 ml la copilul mai mare sau garou la rădăcina câte unui membru, prin rotaţie câte 15 minute), principiul clasic: „întâi descarcă samarul, apoi biciuie măgarul".
5. Digitalizare rapidă.
6. Administrare i.v. lentă de aminofilină.
7. Tratamentul etiologic (HTA, aritmii etc.).

Alte măsuri necesare uneori („măsuri salvatoare"):

- respiraţie cu presiune pozitivă (pentru a creşte presiunea alveolară peste cea din capilarele pulmonare);
- dializa peritoneală este necesară în trei situaţii:
  1) când retenţia de lichide (mai ales edemul pulmonar) ameninţă viaţa, iar diureticele sunt fără efect.

2) în ICC cu conținut total de Na scăzut („low salt") și
3) postoperator precoce (la sugar), când poate fi prezentă insuficiența renală tranzitorie (cu retenție masivă de apă și cu hiperkaliemie). Dializa peritoneală hipertonă atrage rapid (în minute) lichide în cavitatea peritoneală (de unde sunt rapid evacuate). În cazul retenției de K^+ se folosește „uzualul" lichid izoton pentru dializă.

evacuarea transsudatelor masive (hidrotorax, ascită), care jenează respirația, se face lent. Transsudatul (exsudatul) pericardic rapid constituit se va evacua de urgență (risc de tamponament și exitus);

- antibioticele pot fi indicate când infecția a generat decompensarea cardiacă (de exemplu la sugarii cu infecții respiratori când este greu de diferențiat decompensarea cardiacă de bronșiolită (sugar mic) și când există suspiciunea de endocardită bacteriană;
- uneori, este necesar tratamentul energic al unei acidoze metabolice;
- o dată cu restabilirea diurezei, este utilă suplimentarea cu KCl (2-5 mEq/zi), afară de cazul prevenției insuficienței renale.

Monitorizarea bolnavului în cursul tratamentului ICC este:

- *clinică*: zilnic se urmăresc: evoluția simptomelor inițiale, apariția unor noi manifestări clinice, greutatea, prezența semnelor de decompensare, semne obiective cardiovasculare etc.;
- *radiologică*: criteriile de eficiență terapeutică fiind reducerea cardiomegaliei și dispariția semnelor de congestie pulmonară;
- *paraclinică*: ECG (urmărirea digitaloterapiei), timpii sistolici, debitul cardiac, presiunea gazelor sanguine și echilibrul acidobazic, digoxinemia, eventual PVC ș.a.

Evoluția și prognosticul ICC

Depinde de etiologie (prognostic bun au, de exemplu, TPSV, cardiopatiile congenitale corectabile), promptitudinea și corectitudinea terapiei, apariția complicațiilor severe (EPA, aritmii majore, șoc cardiogen), cooperarea bolnavului și a familiei cu medicul în terapia de prevenire a recidivelor reumatismale acute ș.a.

La sugar, prognosticul este serios, mortalitatea – îndeosebi în primele 6 luni – fiind încă ridicată.

Dispensarizarea

Este obligatorie, obiectivele fiind:

- menținerea bolnavului cât mai mult timp în stadiul compensat;
- prevenirea factorilor precipitanți;
- împiedicarea sau întârzierea ritmului evolutiv;
- recunoașterea și tratarea promptă a complicațiilor.

Bibliografie selectivă

1. BERNSTEIN, D.: *Heart Failure*. In NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS 16th Ed. BEHRMAN, R. E., et al.: edts). W. B. Saunders Co. p. 1440, 2000.
2. CIOFU, E.P., CIOFU, C: *Esențialul în pediatrie*. Ed. med. Amaltea, p. 277, 1997.
3. FRIEDMAN, W.F., GEORGE, B.I.: *Medical progress: Treatment of congestive heart failure by altering loading conditions of the heart*. J. Pediatr. 106: 697, 1985.
4. GEORGESCU, A.: *Insuficiența cardiacă la copil*. Curs pentru studenți, 2000.
5. HOFFMAN J. I. E.: *Congenital Heart Failure*. In „RUDOLPH'S PEDIATRICS" 20th Ed. RUDOLPH A. M. (Edt. in chief). Appleton and Lange, p 1533, 1996.
6. PADBURY, J. F. et al.: *Dopamine pharmacokinetics in newborn infants*. J. Pediatr, 117: 472, 1990.
7. STEEDS, R. P. et al.: *Drug treatment in heart failure*. Br. Med. J., 316: 567, 1998.
8. STROESCU, V.: *Bazele farmacologice ale practicii medicale*. Ed. a VI-a. Ed. Medicală, Bucureşti, 1999.
9. WOLFE, R. R., et al.: *Congestive Heart Failure*. In „CURRENT PEDIATRIC DIAGNOSIS AND TREATMENT": 14th Ed. HAY, W. W. Jr. et al. (Edts) Lange Medical Books/McGraw-Hill, p. 476, 1999.
10. WOLF, A. D., et al.: *The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxiation in children*. New England. J. Med. 326: 1739, 1992.

7.5. MIOCARDITELE (M. Craiu)

Definiție

Miocarditele reprezintă un grup de afecțiuni caracterizate prin inflamație, necroză și citoliză, procese localizate la nivelul fibrelor musculare striate cardiace.

Etiologie

Virusurile sunt cel mai adesea incriminate în producerea miocarditelor acute. Cel mai frecvent sunt citate miocarditele produse de enterovirusuri [1], acestea fiind cauza a 25-40% din miocarditele virale (în special virusurile Coxsackie, serotipurile B1-B5 [3]. Alte virusuri implicate sunt: virusurile gripale, virusul rujeolic, virusul urlian, virusul varicelo-zosterian, virusul Epstein-Barr, virusurile poliomielitice, virusul HIV (nu există încă certitudinea afectării miocardice în SIDA exclusiv ca rezultat al virusului HIV; sunt incriminate și acțiunile unor agenți oportuniști drept cauză a miocarditei la pacienții cu SIDA: *Toxoplasma gondii*, virusul citomegalic, fungi).

Bacterii: Corynebacterium diphtheriae, Borrelia burgdorferi, Neiseria meningitidis, Streptococcus beta-hemolitic grup A, *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Salmonella typhi, Treponema pallidum, Mycobacterium tuberculosis, Legionella pneumophilla, Clostridium spp.* Acțiunea bacteriilor poate fi directă, cu formare de microabcese miocardice (pneumococul, stafilococul, meningococul), sau poate fi indirectă, mediată prin toxine cu tropism miocardic (în difterie, tetanos, în șocul toxic stafilococic – așa-numitul proces de „stunning" miocardic [4]).

Paraziții sunt implicați în etiologia miocarditelor în zonele tropicale – *Trypanosoma cruzii, Leishmania donovani*. În țara noastră este descrisă lezarea miocardică în trichineloză și în larva migrans visceralis.

Fungii sunt extrem de rar incriminați, mai ales la bolnavii imunodeprimați: *Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum*, specii de *Candida* etc.

Alți agenți patogeni: Chlamydia, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsii.

Patogenie

În fazele inițiale ale bolii, acțiunea citolitică a virusului sau, mult mai rar, a celorlalți agenți patogeni, produce necroză miocardică. Ulterior, apar leziuni mediate imun, cu infiltrat inflamator cu mononucleare (limfocite, plasmocite, monocite); acest proces de multe ori continuă o lungă perioadă, producând în final o cardiomiopatie dilatativă. Tot mecanism imun au și miocarditele ce complică evoluția unor vasculite (sindrom Kawasaki, lupus, artrită juvenilă) sau cea descrisă în sarcoidoză.

Clasificare

Există trei clase de miocardite:

1. *Miocardite primare*. În aceste cazuri, miocardita constituie boala ale cărei simptome sunt în prim-planul suferinței actuale.
2. *Miocardite secundare – complicând alte afecțiuni*. Exemple de astfel de miocardite sunt miocarditele ce complică evoluția cazurilor severe de gripă sau cele din difterie.
3. *Miocardite incidentale*. Aceste cazuri sunt descoperite la examinarea anatomo-patologică sau prin examene paraclinice efectuate în vederea elucidării altor suferințe, fără ca pacientul să fi fost simptomatic (din punct de vedere cardiac). Unii pacienți au doar modificări ECG minore (sunt descrise în rujeolă).

Manifestări clinice

A. La copilul mare, manifestările propriu-zise succed, în general, unor afecțiuni minore de tip „gripal" sau gastro-enteritic, în timpul convalescenței cărora apar fatigabilitatea severă și mialgii.

– *la debut*, suspiciunea de miocardită este semnalată prin prezența insuficienței cardiace congestive (de diverse grade, de la moderată până la extrem de gravă cu șoc cardiogen) și a aritmiilor severe (care

pot evolua până la moarte subită, diagnosticul de miocardită fiind precizat necroptic).

– *în perioada de stare* pacienții acuză dificultăți de alimentație, fatigabilitate, stare de rău general (malaise). Examenul clinic obiectivează tahicardie (uneori cu ritm neregulat), cu valori crescute disproporționat în raport cu febra, asurzirea zgomotelor cardiace, zgomote de galop, sufluri nou-apărute, dispnee, tahipnee, raluri crepitante (datorită edemului pulmonar), hepatomegalie cu reflux hepato-jugular sau distensia permanentă a venelor jugulare, semne de hipoperfuzie cu diminuarea pulsatilității arterelor periferice, obnubilare, oligurie, paloare sau cianoză periferică, extremități reci. În unele cazuri se află în prim plan manifestările bolii de bază: difterie, lupus, șoc septic stafilococic [5].

B. La **sugar și nou-născut** există rar manifestări specifice, marea majoritatea fiind „doar" agitați și având dificultăți de alimentație, în fazele inițiale de boală. Ulterior, apar: insuficiență cardiacă severă, febră, dispnee, zgomotele de galop, suflurile. Pot exista concomitent semne de afectare hepatică și meningeală, erupții (rash).

Investigații

Biochimice: inflamație acută (creșterea VSH, pozitivarea CRP), citoliză miocardică (creșterea TGO, a creatin-fosfokinazei [CPK], a lactat-dehidrogenazei [LDH].

Imagistice:

a) *Radiografie toracică* – cardiomegalie (la sugari poate fi o dilatare enormă); în cazurile cu insuficiență cardiacă congestivă sunt prezente congestia venoasă pulmonară și elementele de edem pulmonar;

b) *Ecocardiografia* – este folosită pentru măsurarea dimensiunilor cavităților cardiace și pentru evaluarea contractilității miocardice – sunt crescute dimensiunile ventriculului stâng (VS) atât la sfârșitul sistolei, cât și la sfârșitul diastolei, scade fracția de ejecție a VS, scade viteza de scurtare a fibrei musculare miocardice (poate fi descrisă hipokinezia miocardică globală chiar și în absența unor măsurători riguroase, această disfuncție contractilă fiind „izbitoare" la simpla examinare echografică bidimensională); în cazul unei examinări echo-doppler poate fi descrisă uneori și insuficiența mitrală prin dilatare de inel. La unii pacienți echografia obiectivează participarea pericardică concomitentă;

c) *Scintigrafia cu galiu* (^{67}Ga) – este un test sensibil pentru decelarea inflamației cronice miocardice. Scintigrafia cu indiu (^{111}In) este utilă pentru punerea în evidență a necrozei miocardice.

Electrocardiografice: modificările ECG din miocardită sunt multiple. Principala caracteristică a modificărilor descrise este marea lor variabilitate temporală [6]. Următoarele modificări evocă miocardita: tulburări de

conducere AV (bloc atrio-ventricular mai ales în RA), tulburări ale conducerii la nivel ventricular, subdenivelare de ST, negativarea undei T, tulburări de ritm (aritmii, extrasistole), microvoltaj (mai ales în derivațiile standard). Aceste anomalii descrise pot fi prezente în diferite combinații și se pot modifica de la o oră la alta.

Virusologice: titrurile în creștere pentru anticorpi specifici (anticoxsackie, anti-gripali etc.) orientează diagnosticul etiologic. Culturile virale din materialul obținut prin biopsie endo-miocardică precizează diagnosticul de certitudine, dar metoda este extrem de laborioasă și riscantă.

Histologice: biopsia endo-miocardică pune în evidență infecția virală prin tehnici speciale (PCR = polimerase chain reaction, hibridizare in situ etc.). În mod clasic, se descrie un scor histologic (scorul Dallas) [7]. La prima biopsie, aspectele histologice sunt clasificate ca: miocardită, cu sau fără fibroză, miocardită la limită (este necesară repetarea biopsiei). La următoarele biopsii sunt descrise următoarele aspecte histologice: miocardită cu evoluție persistentă, miocardită în curs de vindecare, cu sau fără fibroză, miocardită vindecată, cu sau fără fibroză.

Diagnostic diferențial

În fața unui copil care are cardiomegalie și insuficiență cardiacă trebuie excluse maladiile cardiace congenitale și pericarditele.

În cazul suspiciunii de miocardită ar trebui să excludem: deficitul de carnitină, fibroelastoza endomiocardică, cardiomiopatiile, originea anormală a arterei coronare stângi (din artera pulmonară), proces cu obstrucție în calea VS (coarctația de aortă, stenoză aortică), cordul stâng hipoplazic.

Tratament

Toate cazurile simptomatice de miocardită se vor interna, în vederea monitorizării funcțiilor vitale și a inițierii măsurilor terapeutice.

Obiectivele tratamentului de urgență în miocardite sunt:

– combaterea insuficienței cardiace congestive;

– stoparea și prevenirea aritmiilor.

În miocarditele virale, tratamentul simptomatic și repausul constituie sigurele opțiuni asupra cărora există consens. Durata repausului, cu evitarea oricăror eforturi fizice susținute (chiar și de scurtă durată), este de 6 luni de la dispariția tulburărilor de ritm sau de la normalizarea performanțelor contractile ale ventriculului stâng [8].

În faza acută, pacientul va fi abordat ca orice pacient periclitat vital: va fi asigurată calea aeriană (eventual intubare), se va administra oxigen (în flux liber sau cu suport ventilator), va fi combătut colapsul cu soluții de cristaloizi (în volume mici, riguros controlate, administrate cu pompe de perfuzie) și cu amine vasoactive (vezi capitolul de tratament în șoc). Digitalicele vor fi folosite cu prudență extremă în special la bolnavii ce beneficiază de suport inotrop (cu simpatomimetice), datorită riscului aritmogen [8].

Deși nu există o unanimitate de vederi, date recente de literatură par a susține utilitatea tratamentului de durată (în jur de 6 luni) cu antiinflamatoare steroidiene [9]. O schemă terapeutică sugerează folosirea prednisonului în doză de 2 mg/kgc, cu „întărcare" progresivă până la 0,3 mg/kgc, în 3 luni [11]. Sunt descrise și alte resurse terapeutice cu rol patogenic: imunoglobuline de administrare intravenoasă în cantitate mare (2 g/kg) [10], interferon alfa [5]. Pentru miocarditele secundare altor afecțiuni este necesară tratarea bolii de bază (antitoxină specifică și antibiotice în difterie, antibiotice în miocarditele supurate etc.).

Complicații și prognostic

În faza acută pot să apară tulburări de ritm, insuficiență cardiacă congestivă, șoc cardiogen. Aceste elemente de evoluție nefavorabilă sunt, din fericire, relativ rare, 70-80% din pacienți fiind asimptomatici sau prezentând doar minimă disfuncție contractilă [8]. O parte din bolnavii cu evoluție trenantă (4-10% din cazuri) dezvoltă o suferință miocardică progresivă, cu aspectul unei cardiomiopatii dilatative [8, 9]. În acest grup de pacienți sunt descrise decesele tardive [9], fie postoperator (prin transplant cardiac), fie ca moarte subită.

80% din decese apar de regulă în primele 3-4 zile de boală, și sunt produse de aritmii severe sau șoc cardiogen refractar la măsurile terapeutice [9].

La nou-născut și la sugarul mic cu miocardită simptomatică, prognosticul este sumbru, decesul fiind consemnat în 75% din cazuri, chiar și în cele mai sofisticate centre de cardiologie pediatrică, care pot beneficia de ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) sau de așa-numitele sisteme de asistare a ventriculului stâng (cum ar fi sistemul de pompare cu balon intra-aortic) [11, 12].

La copilul mare, în cazurile cu severitate medie/redusă, de regulă se produce o vindecare rapidă și fără sechele, parametrii urmăriți pentru evaluarea contractilității miocardice (fracția de ejecție și viteza de scurtare a fibrei) revenind la valori normale, în medie, după 3 luni [9].

Bibliografie selectivă

1. BALTIMORE R. S. – Cap. 39 „*Myocarditis*", Section E „*Cardiac and Vascular Infections*" in The Science and Practice of Pediatric Cardiology, ediția a 2-a, sub redacția lui Garson A., Briker J. T., Fisher D.J., Neish S.R., editura Williams & Wilkins, vol II, p. 298-303, 1998.
2. ANDREOLETTI L., WATTEW P. et al.: *Detection of enterovirus-specific RNA sequences in explanted myocardium biopsy specimens from patients with dilated and ischemic cardiomyopathy. Clin Infect Dis* 21: 1315-7, 1995.
3. BURCH G.E., SUN S.C. et al.: *Interstitial and coxsakie virus B myocarditis in infants and children: a comparative histologic and immunofluorescent study of 50 atopsied hearts*. JAMA 203: 1, 1968.

4. CREWS J. R., HARRISON J. K., et al.: *Stunned myocardium in the toxic shock syndrome.* Ann Intern Med 117: 912-3, 1992.
5. TUBBS HUGH – Myocarditis, Cap. 9 *The Cardiovascular System* în *Infectious Diseases* sub redacția Farrar W. Edmund, Wood J. Martin, Innes A. John şi Tubbs Hugh, CD-ROM, editura Mosby, 1995.
6. KLINGE RAINER – *The Electrocardiogram.* An Illustrated Manual, editura Thieme Medical Publishers, pag. 253-4, 1988.
7. ARETZ H.T., BILLINGHAM M.E. et al.: *Myocarditis: a histopathologic definition and clasification.* Am J Cardiovasc Pathol 1:3, 1986.
8. GLEASON M., VETTER V.: *Myocarditis* în *Pediatrics at a glance* sub redacția Ludwig S. şi Altschuller SM, editura Appleton & Lange, p. 216-7, 1998.
9. LEE K.J., MCCRINDLE B.W. et al.: Heart; 82(2): 226-33, 1999.
10. SEE D.M., TILLES J. G.: *Viral myocarditis.* Rev. Infect Dis. 13: 951, 1991.
11. BERNSTEIN, D.: cap. 445-4 Myocarditis, în Nelson Textbook of Pediatrics, sub redacția Behrman, R. E., Kliegman R. M., Jenson H. B., ediția 16 ed. W. B. Saunders p. 1434-5, 2000.
12. NOUE Y., KANAKO H. et al.: *Rescue of a child with fulminant myocarditis using percutaneous cardiopulmonary support.* Pediatr Cardiol 21(2): 158-60.

7. 6. PERICARDITA (M. Craiu)

Definiție

Afecțiunile cu participare pericardică reprezintă, de regulă, expresia la nivelul cavității pericardice a unei afecțiuni sistemice [1], cu totul excepțional fiind vorba despre o entitate izolată, strict localizată la acest nivel, cum ar fi cazul hemo-pericardului post-traumatic sau a chistului pericardic solitar.

Pericardita acută apare în afecțiuni infecțioase (afecțiuni virale, bacteriene, fungice – la imunodeprimați sunt descrise cazuri cu Histoplasma, Aspergillus, Candida, Criptococcus), în afecțiuni inflamatorii (diverse colagenoze, cum ar fi LES, artrita juvenilă, periarterita nodoasă, dermatomiozită), în afectare tumorală primară (teratoame) sau metastatică (leucemii etc.), în sindromul post-pericardiotomie (sindromul Dressler), în diverse boli metabolice (uremie, mixedem), în cazuri de hipersensibilizare (în boala serului, în sindrom Stevens-Johnson, în hipersensibilizare la diverse categorii de medicamente: hidralazină, procainamidă, citostatice).

Pericardita cronică constrictivă, entitate extrem de rară la copil, apare secundar unei pericardite acute de natură TBC (cel mai frecvent) sau virală (mai rar) sau după iradiere mediastinală [2]. De obicei, acești copăii sunt inițial diagnosticați eronat ca având o suferință hepatică cronică, cu hepatomegalie importantă şi ascită, spre deosebire de

adulți, care au în astfel de cazuri, în prim plan, insuficiența cardiacă congestivă.

Fiziopatologie

Diverşi agenți etiologici declanşează un proces inflamator la nivelul foițelor pericardice. În acest mod încep să se acumuleze cantități de fluid (seros, sero-hemoragic sau purulent) într-o cantitate progresiv crescândă, de la minima „lamă" pericardică până la volume uriaşe care împiedică umplerea diastolică, generând fenomenul de tamponadă cardiacă. Riscul de apariție a tamponadei este mai degrabă legat de viteza de acumulare a fluidului decât de natura şi cantitatea acestuia, deoarece o acumulare foarte lentă permite distensia progresivă a sacului pericardic, până la volume impresionante, în timp ce o acumulare foarte rapidă, chiar şi la volume mici, poate duce la scăderea debitului cardiac.

Tablou clinic

Pericardita produce un tablou clinic care are în prim-plan două elemente:

- **inflamația pericardică**, însoțită de-o minimă cantitate de fluid;
- **semne de limitare a umplerii diastolice**, în pericarditele cu o cantitate mare de fluid.

Simptomele de inflamația pericardică sunt: durere precordială violentă, „penetrantă", uneori iradiată în regiunea epigastrică sau în umărul stâng şi tuse chinuitoare. Aceste manifestări ar putea să diminueze în poziție genu-pectorală (de aplecare în față). Auscultația regiunii precordiale la acești pacienți pune în evidență frecătura pericardică. La percuție matitatea cardiacă este normală.

Semnele de umplere diastolică deficitară sunt rezultatul scăderii debitului cardiac anterograd (astenie fizică, scăderea capacității de efort, paloare, anxietate, hipotensiune, puls paradoxal – acesta este foarte evocator pentru diagnostic şi constă în diminuarea netă a pulsurilor periferice în cursul inspirului; această modificare poate fi obiectivată prin măsurarea diferenței între TA sistolică la sfârşitul inspirului şi TA la sfârşitul expirului, diferența fiind mai mare de 10 mmHg) şi a stazei retrograde (tuse violentă persistentă şi congestie circulatorie în sectorul venos sistemic: hepatomegalie, jugulare turgescente, ortopnee, cianoză, edeme cardiace). Auscultarea cordului la acești bolnavi arată o asurzire semnificativă a zgomotelor cardiace. La percuție – creştere marcată a matității cardiace şi matitate cu localizare posterioară, interscapulovertebral stâng (semn Ewart).

Investigații

Diagnosticul este confirmat, la un pacient cu semne de tamponadă sau la unul cu frecătură pleurală, prin echocardiografie, aceasta fiind cea mai importantă investigație disponibilă în mod uzual. Prin echo în modul M sau 2D (bidimensional) se evaluează grosimea fluidului şi

consistența sa. Radiografia toracică nu aduce date suplimentare, fiind utilă doar în cazurile simptomatice de tamponadă (o acumulare mare de fluid dă o formă caracteristică „în carafă" siluetei cardiace, cu unghi cardiofrenic obtuz şi cardiomegalie accentuată).

ECG – aspectul caracteristic îl constituie modificarea de fază terminală cu supradenivelare de segment ST. Se poate asocia cu microvoltaj QRS generalizat. Evoluția modificărilor ECG este şi ea evocatorie pentru pericardită: progresiv segmentul ST revine către normal şi unda T se negativează, urmând ca ulterior, pe măsură ce pacientul se vindecă, să revină lent la normal.

În cazuri cu etiologie controversată şi în cazurile severe de tamponadă se poate practica puncția pericardică. Pericradiocenteza se poate face în acele situații în care există suficient fluid şi este efectuată cu monitorizare continuă ECG, pentru a evita puncționarea accidentală a miocardului.

Tratament

În acele cazuri cu volume mici de fluid pericardic, tratamentul este simptomatic (analgezice, sedative) şi patogenic (se folosesc antiinflamatorii nesteroidiene – aspirină, indometacin – sau steroidiene). În cazurile cu o cantitate mare de fluid se face puncție pericardică în dublu scop: de drenaj şi pentru diagnostic (fluidul se trimite pentru examinare microscopică, celularitate, culturi, determinări biochimice).

Dintre bacteriile implicate în etiologia pericarditelor supurate pe prim plan se află stafilococul auriu; mai rar se izolează pneumococ sau *Haemophillus influenzae* [3]; datorită acestui aspect pare o alegere rațională asocierea unei cefalosporine de generația a II-a cu un aminoglicozid sau administrarea de augumentin intravenos.

Evoluție şi prognostic

Acestea depinde de boala de bază ce a declanşat apariția revărsatului pericardic. Unele afecțiuni sunt autolimitate, cum ar fi cele de natură virală, în timp ce altele evoluează foarte grav, recurent: cele din malignități, cele din colagenoze etc.

Rezultatele tratamentului trebuie monitorizate mai mulți ani, pentru a decela precoce apariția fenomenelor constrictive. În cazuri selectate, la bolnavii cu pericardită cronică constrictivă („Panzer Hertz", în literatura germană) se face decorticarea pericardică, cu rezultate excelente pe termen lung [4].

Bibliografie selectivă

1. NADAS A. S. – Chapter 11 Diseases of the Pericardium in *Pediatric Cardiology*, third ed. 1972, W. B. Saunders Company, p. 249-261.
2. STRAUSS A. W., SANTA-MARIA M., GOLDING D.: *Chronic pericarditis in* children. Am J Dis Child 1975; 129: 822-6.

3. FYFE D.A., HAGLER D.J. et al.: *Clinical and therapeutic aspects of Haemophillus influenzae in pediatric patients*. Mayo Clin Proc 1984; 59: 415-22.
4. McCAUGHAN B.C., SCHAFF H.V. et al: *Early and late results of pericardiectomy for constrictive pericarditis*. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89: 340-50.

7.7. CARDIOMIOPATII PRIMARE (D. Predescu)

Cardiomiopatiile sunt boli ale muşchiului cardiac. Sunt anomalii funcționale sau structurale ale miocardului care nu sunt secundare hipertensiunii, bolilor cardiace congenitale, valvulare sau boli vasculare pulmonare.

Din punct de vedere funcțional, cardiomiopatiile sunt împărțite în 3 categorii:

1. Cardiomiopatiile dilatate (cardiomiopatia congestivă) – ventriculii (sau doar ventriculul stâng) sunt dilatați şi hipocontractili, ceea ce produce o *disfuncție sistolică* – principala caracteristică; rezultatul este *insuficiența cardiacă congestivă*.
2. Cardiomiopatiile hipertrofice (stenoză subaortică hipertrofică idiopatică) – hipertrofie ventriculară stângă ce poate fi asimetrică; funcția sistolică este păstrată; se produce *obstrucție în tractul de ejecție al ventriculului stâng, disfuncție diastolică* sau *aritmii*; consecințele pot fi *sincopa, moartea subită*.
3. Cardiomiopatiile restrictive – atrii dilatate, ventriculi de dimensiuni normale şi cu funcție sistolică păstrată; *disfuncție diastolică* ce determină congestie venoasă sistemică şi pulmonară; *sincopa*.

Indiferent de timpul de cardiomiopatie, motivul cel mai frecvent de prezentare la medic este insuficiența cardiacă. Alte elemente ce pot orienta diagnosticul către o afecțiune de natură cardiacă mai sunt: sincopa, aritmiile, suflul cardiac, durerea precordială, precum şi unele investigații relativ uzuale ca Rx şi ECG.

Investigația ce poate diferenția cu precizie cele 3 forme între ele şi le poate evalua pe plan funcțional este ecocardiografia Doppler.

Marea provocare este, însă, identificarea cauzei determinante. Pentru aceasta este de folos încadrarea cardiomiopatiei într-una din categoriile funcționale (dilatată, hipertrofică sau restrictivă) întrucât unele afecțiuni pot determina mai frecvent o formă decât alta.

1. Cardiomiopatiile dilatate (CMD)

De reținut:

- sunt cele mai frecvente;
- 20-30% sunt familiale;
- trebuie căutată cauza;
- cele idiopatice se vindecă spontan într-o proporție de aproximativ 30% (1/3).

Anatomie şi fiziologie

Histologia depinde de cauză. În formele idiopatice se găsesc următoarele leziuni nespecifice într-o proporţie variabilă: degenerescenţă miocardică, hipertrofie şi fibroză.

Pe plan funcţional, dilatarea hipokinetică ventriculară corespunde unei decompresări miocardice. Aceasta este determinată fie de o epuizare în urma unui efort excesiv (supraîncărcare de presiune – obstacol la ejecţie – sau supraîncărcare de volum – şunt), fie de o afectare miocardică primitivă ce alterează inotropismul. Indiferent de cauza primară, miocardul încearcă să se adapteze la noua situaţie prin dilatare (legea Frank-Starling).

Diagnostic

Demersul diagnostic se face pe două planuri. Unul este identificarea CMD, iar celălalt de identificare a unei cauze. Ele se pot intrica.

Schema de investigaţie pe plan etiologic:

- anchetă familială completă;
- examen clinic atent;
- ECG, înregistrare Holter;
- ecografia doppler;
- aortografie (în caz de suspiciune de anomalie de origine de coronare);
- hemogramă;
- bilanţ de teste inflamatorii şi teste de identificare virală; urină înainte şi după masă, dozarea carnitinei serice şi urinare, analiza cromatografică a aminoacizilor urinari; acizi organici urinari;
- biopsia miocardică – utilă în cazul miocarditei.

Manifestări clinice

Cel mai frecvent sunt decelate semne şi simptome de insuficienţă cardiacă (70-80% din cazuri la prezentare). Acestea pot merge de la o scădere a toleranţei la efort până la semne de insuficienţă cardiacă congestivă. Scădere a toleranţei la efort se poate manifesta la sugari prin dispnee la alimentare, falimentul creşterii. 13% din copii pot avea palpitaţii, sincopă sau presincopă.

Istoricul familial şi echografia la rudele de gradul I sunt importante pentru depistarea cazurilor familiare.

Investigaţii paraclinice

1. *Radiografia de torace*:

- cardiomegalie (în special pe seama ventriculului şi atriului stâng);
- accentuarea desenului vascular pulmonar (de tip venos);
- atelectazie în plămânul stâng (datorită compresiei bronhiei principale stângi de către atriul stâng dilatat);
- revărsat pleural.

2. *Electrocardiograma şi monitorizarea Holter*

Pot avea valoare diagnostică în situaţia în care evidenţiază semne de ischemie (anomalie de origine a coronarei stângi din artera pulmonară, Kawasaki, ischemia neonatală etc.) sau tahiaritmii;

- tahicardie sinusală;
- hipertrofie ventriculară stângă;
- supraîncărcare atrială bilaterală (iniţial stângă; dilatarea atriului drept este ultima care apare);
- hipertrofie ventriculară dreaptă;
- modificări nespecifice de fază terminală;
- aritmii (depistate la monitorizarea Holter) – atriale şi ventriculare.

3. *Ecocardiografia*

Pune diagnosticul, evaluează severitatea disfuncţiei cardiace, poate identifica unele cauze determinante.

- trombi intracavitari (mai frecvent la cei cu fracţii de ejecţie derizorii) < 23%,

4. *Cateterismul cardiac*

Poate identifica anomaliile de origine coronariană, omise cu uşurinţă de ecocardiografie.

5. *Valoarea biopsiei endomiocardice* este legată de diferenţierea miocarditei de alte boli miocardice specifice.

6. *Măsurătorile hemodinamice* se fac actualmente foarte bine prin ecografie doppler.

7. *Investigaţii metabolice*

De multe ori, aceste afecţiuni se prezintă ca insuficienţă cardiacă acută. Dintre cauzele metabolice de CMD, cele mai importante sunt: deficienţe ale enzimelor de ß-oxidare a acizilor graşi, inclusiv a transportului transmitocondrial, anomaliile lanţului respirator.

Tratament

- Terapia insuficienţei cardiace:
  - inotrope (iniţial i.v. – Dobutamina, Dopamina – apoi p.o. – Digoxin; Amrinona şi Milrinona au şi acţiune vasodilatatoare în afară de cea inotrop-pozitivă);
  - inhibitori ai enzimei de conversie (Captopril, Enalapril);
  - diuretice (Furosemid, Hidroclortiazida);
  - ß-blocante (Propranolol: 25-50 mg/m^2/zi divizat în 3 prize; Nadolol: 50-75 mg/m^2/zi divizat în 1-2 prize; Acebutolol 100-200 mg/m^2/zi divizat în 3 prize) – dozele trebuie crescute gradat în funcţie de toleranţă. Sunt încă în studiu la copil.
- Prevenţia accidentelor embolice: antiagregante (Dipiridamol, Aspirină) – dacă nu există tromb intracavitar; anticoagulante (iniţial Heparină, apoi Trombostop) – dacă există tromb intracavitar. Eficacitatea antiagregantelor în prevenirea apariţiei trombilor este contestată. Utilizarea anticoagulantelor pune probleme legate de eficacitatea anticoagulării şi evitarea accidentelor hemoragice.
- Terapia antiaritmică: aritmiile ce persistă după echilibrarea insuficienţei cardiace şi corectarea dezechilibrelor electrolitice sunt tratate cu Amiodaronă, cel mai frecvent utilizată pentru efectele sale adverse

scăzute la copil; p.o. – doza de încărcare: 10-15 mg/kg/zi, timp de 4-14 zile sau până la atingerea efectului terapeutic, apoi se va reduce la 5 mg/kg/zi – în priză unică zilnică.

• Situații speciale (miocardită): gamma globuline i.v. în doză mare (2 g/kg/zi) par să permită o recuperare mai bună a funcției ventriculare după miocardită; corticoizii sunt controversați (nu contraindicați!): Prednison 1 mg/kg/zi, timp de câteva luni.

• Transplantul cardiac. Trebuie luat în discuție în momentul în care terapia medicamentoasă eşuează. Decompensarea se produce de cele mai multe ori în adolescență.

Evoluție

- 1/3 – recuperează complet;
- 1/3 – recuperează parțial (rămân cu un grad de disfuncție ventriculară);
- 1/3 – decedează.

Mortalitatea este maximă în primii 1-2 ani de la prezentare. Primele 6 luni sunt cele mai importante pentru prognostic, atât în privința mortalității, cât şi a ameliorării.

Tabelul 1

Cauze de CMD (mai frecvente)
Supraîncărcare sistolică decompensată
obstacol la ejecția VS (SAo, CoAo, HTA)
Suprasolicitare diastolică decompensată
şunt stânga-dreapta de lungă durată
fistulă arterio-venoasă sistemică
insuficiență mitrală sau aortică
Ischemia miocardică
anomalie de origine a coronarei stângi din artera pulmonară
Kawasaki
ischemia neonatală
arteriopatia calcifiantă infantilă difuză
Tahiaritmiile cronice (tahicardiomiopatii)
Infecții: miocardite
Colagenoze
Toxice:
antracicline
radioterapie
Mucoviscidoza
Neuromusculare
Duchenne
Siclemie (drepanocitoza)
Anomalii de oxidare a acizilor graşi:
deficit sistemic de carnitină
Anomalii ale lanțului respirator mitocondrial

2. Cardiomiopatia hipertrofică (CMH)

De reținut:

- CMH sunt rare la copil (20-30% din totalul cardiomipatiilor);
- formele idiopatice sunt frecvente; 50% sunt familiale (transmitere cel mai frecvent autosomal dominantă).

Anatomie şi fiziologie

Hipertrofia izolată stângă concentrică, cu hipocontractilitate, se întâlneşte mai adesea în formele de CMH decompensate secundare unui obstacol.

O hipertrofie care atinge ambii ventriculi poate avea o cauză metabolică.

O hipertrofie septală, asimetrică, evocă o formă idiopatică de CMH.

De la un anumit grad de hipertrofie apar tulburările de relaxare şi de umplere ventriculară (disfuncție diastolică).

Hipertrofia septală poate determina obstrucție la ejecția ventriculului stâng şi insuficiență mitrală.

Pot apărea anomalii ale arterelor coronare, ischemice şi aritmii.

Diagnostic

Demersul diagnostic se face pe trei planuri: identificarea tipului de cardiomiopatie, a severității şi a etiologiei. Primele două sunt realizate foarte bine prin ecografie Doppler, investigație care poate exclude şi unele cauze obstructive de CMH.

Planul de investigare etiologică include (schematic):

- anchetă familială completă;
- examen clinic atent;
- ecografia Doppler;
- ECG, înregistrare Holter, probă de efort;
- studiu al raportului plasmatic lactat/piruvat, acizi graşi liberi, corpi cetonici, acizi dicarboxilici, ionograma, aminoacizi şi acizi organici în sânge şi urină, carnitină serică;
- biopsia musculară;
- analiza enzimelor şi ADN mitocondrial.

Clinic

Semnele şi simptomele sunt variate şi depind de vârstă. Principalele manifestări clinice sunt: insuficiența cardiacă, durerea precordială, palpitații, suflul sistolic, sincopa sau presincopa şi moartea subită.

Cu cât pacientul este mai mic, cu atât tabloul clinic este mai sever şi prognosticul mai rezervat.

La sugar formele simptomatice se prezintă cel mai frecvent cu insuficiența cardiacă mai mult sau mai puțin severă (25%). 35% au suflu sistolic asimptomatic. Restul prezintă semne de insuficiență cardiacă asociate cu suflu sau aritmie.

La copii este mai frecventă prezentarea cu suflu sistolic asimptomatic (50%), 40% au simptome uşoare şi doar 6% au afectare semnificativă.

Moartea subită este mai frecventă la această grupă de vârstă decât la sugari şi apare, de obicei, la efort. Insuficienţa cardiacă pură se întâlneşte la mai puţin de 45% din copiii de această vârstă.

Dispneea şi oboseala la efort, durerea precordială, presincopa sau sincopa şi palpitaţiile sunt simptome care impun investigaţii suplimentare.

Paraclinice

1. *Examenul radiologic* arată cardiomegalie.
2. *ECG* este normală la toţi sugarii şi la circa 90% din copii.

– la sugari: semne de hipertrofie biventriculară şi tulburări nespecifice de fază terminală;

– la copii: hipertrofie de obicei stângă, tulburări nespecifice de fază terminală şi undă Q patologică. Atât la sugari, cât şi la copii se poate întâlni un interval QTc prelungit;

– la adolescenţi şi adulţi: ECG este o modalitate excelentă de screening.

Boala Pompe: hipervoltaj imens asociat cu PR scurt.

3. *Ecocardiografia* este cea mai bună modalitate de diagnostic şi evaluare a funcţiei sistolice, diastolice şi a obstrucţiei. De asemenea, este utilizată pentru aprecierea eficacităţii tratamentului. Căutarea unui obstacol la ejecţie este esenţială.
4. *Cateterismul cardiac* are valoare scăzută.
5. *Studii de medicină nucleară*. Studiile cu thaliu sunt utilizate pentru detectarea zonelor de ischemie la pacienţii cu istoric de angor.
6. *Studiile metabolice*.

Etiologie

Acestea sunt cauzele cele mai frecvente de CMH la copiii sub 4 ani: boala Pompe (boala de stocare de glicogen tip 2), nou-născut din mamă diabetică, boli mitocondriale, sindrom Noonan.

Tabelul 2

Cauze de CMH (mai frecvente)
Supraîncărcare sistolică
Stenoză de Ao
Coarctaţie de aortă
HTA
Boli neuromusculare
Maladia Friedreich (boala mitocondrială)
Sindromul Noonan
Nou-născutul din mamă diabetică
Corticoterapie la prematur
Glicogenoză
Maladia Pompe (GSD2)
Deficite ale lanţului respirator mitocondrial
Anomalii de oxidare a acizilor graşi

Evoluţie

Sunt mult mai bine suportate. Pot apărea:

- palpitaţii;
- dispnee de efort;
- tulburări de ritm ventricular;
- dureri anginoase;
- sincopă.

CMH este cea mai frecventă cauză de moarte subită de origine cardiacă la tineri (15-35 ani). Uneori, aceasta este modalitatea de prezentare.

Factorii predictivi pentru moarte subită sunt:

1. istoricul familial de moarte subită (MS);
2. sincopă recurentă;
3. tahicardie ventriculară;
4. hipertrofie extremă;
5. reacţie anormală a TA la efort;
6. genotipul CMH (ex. mutaţia genei ce codifică troponina C are un risc crescut deşi hipertrofia nu este importantă).

Imensa majoritate a MS sunt determinate de tulburări ventriculare maligne de ritm (TV şi FV).

Modalităţi de prevenţie a MS:

- evitarea efortului fizic (?);
- amiodarona în doză mică (low-dose: 100-300 mg/zi) – protecţie parţială (?);
- β-blocante în doză mare (Propranolol până la 25 mg/kg/zi);
- defibrilatorul implantabil (pare a fi cel mai eficace).

Prognosticul este foarte rezervat dacă CMH este simptomatică sub vârsta de 1 an.

Dintre sugarii asimptomatici diagnosticaţi cu CMH, doar 50% ating vârsta de 1 an.

Dintre cei care depăşesc vârsta de 1 an:

- 40-50% se ameliorează;
- 10-20% rămân cu afectare reziduală;
- 30-40% mor.

CMH este o afecţiune progresivă, acest caracter fiind evident în special în perioada de dezvoltare somatică rapidă.

5% fac aşa-numita CMH „burned-out" – apar dilatarea şi disfuncţia sistolică cu tablou de insuficienţă cardiacă congestivă.

Tratamentul formelor idiopatice

Tratament medical

Tratamentul tonicardiac nu-şi are rostul şi poate fi chiar nociv. Excepţia este CMH „burned-out".

În practică există mai multe situații:

1. *Pacientul simptomatic* (disfuncție diastolică, obstrucție la ejecție, aritmii):
   - β-blocant (de primă elecție la orice vârstă și singurul recomandat sub vârsta de 2 ani);
   - blocant de calciu – Verapamil sau Nifedipin (peste vârsta de 2 ani);
   - disopiramida;
   - amiodarona – cel mai bun antiaritmic la copil;
   - diuretic – cu precauție, în formele congestive, ca adjuvant la medicația de bază;
   - pacemaker – în bradiaritmii și forme obstructive.
2. *Pacientul asimptomatic – profilactic.*
   - este controversat; indicat la pacienții cu hipertrofie marcată sau istoric familial de moarte subită;
   - *profilaxia MS* – vezi mai sus.

Tratament chirurgical

Se adresează formelor cu hipertrofie septală marcată și obstrucție la ejecția ventriculului stâng la care tratamentul medical nu a dat rezultate. Constă în miotomie-miomectomie a porțiunii hipertrofice a septului. Rezultatele funcționale sunt bune și crește speranța de viață.

Perspective

– pacemaker-ul;
– cardiovertor-defibrilatorul (pentru prevenirea MS);
– terapie genică;
– abalia miocardică nechirurgicală prin ocluzie indusă cu alcool a primei perforante septale (în investigație la adult).

3. Cardiomiopatia restrictivă (CMR)

De reținut:

• sunt foarte rare (5% din totalul cardiomiopatiilor).

Anatomie și fiziologie

Disfuncție diastolică (restricție la umplerea ventriculară) determinată de un proces de fibroză ce atinge, de obicei, ambii ventriculi. Funcția sistolică este păstrată, iar ventriculii nu sunt dilatați.

Genetică

CMR idiopatică este uneori familială. Există o formă de CMR nehipertrofică cu transmitere autosomală dominantă și expresie variabilă asociată cu sindromul Noonan.

Diagnostic

Pare să fie mai frecventă la fete.

Diagnosticul este delicat. CMR trebuie bănuită la orice pacient cu semne de insuficiență cardiacă congestivă în absența cardiomegaliei ventriculare și a semnelor de debit cardiac scăzut.

Clinic

Alterarea stării generale, dispnee (inițial la efort și infecții intercurente respiratorii), hepatomegalie, sincopă.

La examenul clinic: hepatomegalie, revărsat peritoneal, pleural, pericardic, edeme declive, ritm de galop (Z3, Z4 prezente).

Investigații paraclinice

1. *Radiologic*: cardiomegalie (pe seama atriilor); congestia venoasă pulmonară este frecventă și asociată cu un prognostic rezervat.
2. *ECG*: supraîncărcare atrială, tulburări de repolarizare, microvoltaj QRS.
3. *Ecografia*: dilatare atrială masivă, cavități ventriculare de dimensiuni normale (uneori ușor crescute), grosime normală a pereților ventriculari (uneori ușoară hipertrofie septală asimetrică). La adult s-au stabilit criterii doppler utilizate pentru diferențierea CMR de pericardita constrictivă. Datorită rarității afecțiunii nu s-a putut confirma utilitatea lor și la copil.
4. *Cateterism.*

Există două tipuri de curbe hemodinamice: prima arată o presiune crescută la începutul diastolei ce crește încă și mai mult în timpul umplerii ventriculare (poate apărea și o tamponadă cardiacă); a doua înregistrează o scădere brutală, în „Y", a presiunii la începutul diastolei, urmată de o creștere abruptă în timpul umplerii ventriculare rapide – forma curbei este de „rădăcină pătrată" (poate apărea și în pericardita constrictivă).

Planul de investigare etiologică este îndreptat către excluderea unei pericardite constrictive, afecțiune pentru care există tratament chirurgical.

Tratament

– Diureticele sunt utile în diminuarea simptomelor legate de congestia venoasă pulmonară sau sistemică. Nu trebuie abuzat de diuretice.

***Cauze de CMR la copii și adulți*[10,6]**

Miocardice

Noninfiltrative
- CMR idiopatică
- CMR familială
- CMH
- Sclerodermia
- Pseudoxantoma elasticum
- CMP diabetică

Cauze de CMR la copii şi adulţi[10,6]

Infiltrative
- Amiloidoză
- Sarcoidoză
- Gaucher
- Hurler
- Infiltrare grasă

Boli de stocare
- Hemocromatoza
- Fabry
- Boala de stocare de glicogen

Endomiocardice
Fibroza endomiocardică
Sindrom hipereozinofilic
Cardiopatia carcinoidă
Cancere metastatice
Iradiere
Antracicline
Droguri ce determină endocardita fibroasă (serotonina, metisergida, ergotamina, mercurice, busulfan)

– Simpaticomimeticele şi inhibitorii de fosfodiesterază (Amrinona, Milrinona) pot ameliora complianţa ventriculară stângă. Utilizarea lor, însă, este indicată numai în formele ce asociază şi disfuncţie sistolică.

– Blocanţii de calciu şi agenţii ce scad postsarcina nu sunt utili.

– Terapia anticoagulantă şi antiagregantă în situaţiile cu trombi intracavitari.

– Ritmul sinusal este esenţial. Aritmiile (tahi- sau bradi-) trebuie tratate întrucât afectează debitul cardiac. Bradicardiile şi tulburările de conducere simptomatice au indicaţie de pacing.

– Transplantul cardiac sau cord-pulmon.

– Chirurgical – endocardectomie.

Prognostic

Este rezervat la copii. Supravieţuirea la 2 ani de la prezentare este de 44-50%. Congestia venoasă pulmonară apare la circa 1-4 ani de la diagnostic şi are cel mai rău prognostic. Este indicaţie de transplant de cord-pulmon.

În concluzie:

	CMD	CMH	CMR
Frecvenţa la copil	Cele mai frecvente	Rare (20-30%)	• Forme idiopatice rare
Cauza	• Forme idiopatice frecvente (85-90%) • Miocardita • Anomalii coronariene	• Forme idiopatice frecvente • Obstrucţie la ejecţie	
Genetica	20-30% familiale (cel mai frecv. aut. dom.)	50% familiale (cel mai frecv. aut. dom.)	Uneori familiale
Disfuncţie hemodinamică	Funcţie sistolică	Funcţia diastolică; obstacol la ejecţia VS	Funcţia diastolică
Mod de prezentare	Insuficienţă cardiacă	Depinde de vârstă: suflu asimptomatic, dispnee de efort, palpitaţii, durere precordială, sincopă, ICC	Insuficienţă cardiacă
Caracteristică		ECG aproape întotdeauna patologică	Cord de dimensiuni normale cu semne de ICC
Prognostic (factori)	Depinde de etiologie 1/3 se vindecă 1/3 decedează Primele 6 luni sunt critice în stabilirea prognosticului	Depinde de etiologie, de modalitatea de prezentare şi de vârsta la care apare	Foarte rezervat
Complicaţii	ICC Trombi intracavitari	Sincopă Aritmii ventriculare şi moarte subită	ICC Trombi intracavitari

Bibliografie selectivă

1. GRAHAM M.R.: *Pathogenesis of inherited forms of dilated cardiomyopathy*. N. Engl J Med.; vol. 341, Nr. 23, Dec. 1999.
2. PEDIHEART mailing list. Friday 18 Febr. 2000: Dr. Martial Massin. Univ. Liege Belgium: *Doza de Carvedilol la un pacient de 3 ani cu CMD la care tratamentul cu IEC şi diuretice a eşuat.*

3. DRUKER N.A., COLAN S.D., LEWIS A.B. et al.: *Gammaglobulin treatment of miocarditis in the pediatric population.* Circulation; 89: 252-7, 1994.
4. ALAIN BATISSE: *Dysfonctionnement myocardique* – „Cardiologie Pediatrique Practique" p. 175-180. – Doin Editures – Paris, 1995.
5. TOWBIN J.A.: *Pediatric Miocardial Disease.* Pedisatr. Clin. North Am; vol. 46, no. 2: 289-311, apr. 1999.
6. DENFIELD S.W., GAJARSKI R.J., TOWBIN J.A.: *Cardiomyopathies.* In „The Sceince and Practice of Pediatric Cardiology" ed. Garson A. jr., Briker T.J., Fischer D.J., Neish S.R., Williams & Wilkins, 1998.
7. SPIRITO P., SEIDMAN C. E., MCKENNA W.J., MARON B.J.: *The Management of Hypertrophic Cardiomiopathy.* The New England Journal of Medicine, Vol. 336 No. 11, March 13, 1997.
8. HUGH WATKINS; *Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy.* N. Engl J Med. 10; Vol. 342, No. 6, Febr. 2000.
9. KUSHWAHA S.S., FALLON J.T., FUSTER V.: *Restrictive cardiomiopathy.* N. Engl J Med.; 336: 267-76, 1997.
10. CISZEWSKIA A., BILINSKA Z.T. et al.: *Dilated Cardiomyopathy in Children: Clinical Course and Prognosis.* Pediatr. Cardiol; 15; 121-126, 1994.
11. TALIERCIO C.P., SEWARD J.B., DRISCOLL D.J. et al.: *Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in the Young:* Clinical Profile and Natural History. JACC; vol. 6, No. 5; 1126-31, Nov. 1985.
12. *Cardiac Disorders. The Metabolic and Molecular Basese of Inherited Diseases* CD-ROM. McGraw-Hill Comp. 1997.

7.8. TULBURĂRI DE RITM CARDIAC (M. Craiu)

La sugar şi copil, tulburările de ritm cardiac sunt mai degrabă efectul, decât cauza unei boli grave cardiovasculare. Stopul cardiac primar este excepțional de rar la această vârstă. Acesta survine la copil, în mod caracteristic, ca rezultat al hipoxemiei severe (cum apare în cazul insuficienței respiratorii grave sau în cazul şocului decompensat). Datorită acestui fapt, la grupa de vârstă pediatrică, trebuie acordată o atenție majoră, în primul rând, mijloacelor de obținere a unei căi aeriene libere, de ventilare eficientă, de oxigenare corespunzătoare şi de stabilizare circulatorie.

Tabelul 1. Valori normal ale alurii ventriculare la copil [1]

Vârstă	Alură ventriculară		
	În veghe	Medie	În somn
0-3 luni	85-205	140	80-160
3 luni-2 ani	100-190	130	75-160
2-10 ani	60-140	80	60-90
Peste 10 ani	60-100	75	50-90

În toate situațiile când evaluăm alura ventriculară la copil trebuie să ținem seama de starea clinică a acestuia şi de raportul somn/veghe. Un sugar febril cu un sistem cardiovascular normal poate avea o alură ventriculară de 200 bătăi/minut, sau chiar mai mult. Acest fapt face dificilă diferențierea între o tahicardie sinusală şi o tahiaritmie (tahicardie supraventriculară).

RITMURI ANORMALE

Tabelul 2. Clasificarea aritmiilor [2]

Extrasistole
- Extrasistole atriale
- Extrasistole ventriculare

Tahicardii
- Tahicardii supraventriculare
  - Flutter atrial
  - Fibrilație atrială
  - Tahicardie atrială ectopică
  - Tahicardie atrială multifocală
  - Tahicardie prin reintrarea nodală
  - Tahicardie prin reintrarea în cadrul sindromului WPW
  - Tahicardie prin reintrarea pe căi ascunse
- Tahicardie ventriculară
  - Torsada vârfurilor
  - Tahicardie ventriculară prin automatism focal
  - Tahicardie ventriculară prin reintrarea monomorfă
  - Tahicardie ventriculară prin reintrarea polimorfă

Bradicardii
- Bradicardie sinusală
- Sindromul tahicardie-bradicardie
- Blocul atrioventricular
  - de gradul I
  - de gradul II (Tip Mobitz I, cu perioade Luciani-Wenckebach)
  - de gradul II (Tip Mobitz II)
  - de gradul III (congenital sau dobândit)

Principii terapeutice

O tulburare de ritm la copil trebuie tratată ca urgență *doar dacă poate degenera într-un ritm letal (ritm de colaps) sau dacă are efect de compromitere a hemodinamicii normale.*

Debitul cardiac este produsul dintre debitul bătaie şi frecvența cardiacă. Debitul cardiac poate să scadă în cazul unor ritmuri foarte rapide, prin scăderea umplerii diastolice (şi, în consecință, a debitului bătaie), sau a unor ritmuri foarte lente.

Din considerente practice, tulburările de ritm cardiac sunt clasificate în funcție de efectul lor asupra **pulsurilor centrale**:

- Ritm rapid al pulsului = tahiartmii;

- Ritm lent al pulsului = bradiartmii;
- Absența pulsului = ritm de colaps („pulseless arrest").

Ritmurile ce produc o alură ventriculară excesivă sunt: tahicardiile supraventriculare şi cele ventriculare. În cazul în care aceste aritmii generează instabilitate circulatorie şi semne de şoc, cea mai rapidă şi eficace opțiune terapeutică este cardioversia sincronizată.

Ritmurile asociate cu instabilitatea circulatorie sunt, de obicei, produse de bloc atrioventricular sau de suprimarea ritmului sinusal ca urmare a hipoxemiei şi acidozei severe.

Măsurile terapeutice inițiale include (în ordine): menținerea unei căi aeriene permeabile, ventilație şi oxigenare eficace, administrarea de fluide şi a unor medicamente care să amelioreze perfuzia tisulară (de exemplu – simpatomimemtice).

Absența pulsului se asociază cu: asistolie, fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară fără puls, sau activitate electrică fără puls („pulseless electrical activity" = disociație electromecanică).

TAHIARITMII

Tahicardia sinusală (TS)

Tahicardia sinusală este definită ca ritm cu origine în nodul sinusal, la o frecvență mai mare decât cea normală pentru vârstă. Ea apare ca mecanism compensator, în situațiile în care este necesară creşterea debitului cardiac sau atunci când sunt crescute nevoile de oxigen în periferie. De fapt, deseori, este doar un semn clinic nespecific al diverselor stări patologice, şi nu o aritmie propriu-zisă. Motivele uzuale ce pot produce tahicardie sinusală sunt: teama, febra, durerea, hemoragiile, sepsisul, şocul.

ECG-ul în TS:

- Ritmul este mai mare decât valoarea normală pentru vârstă.
- Ritmul este regulat, există unde P ce au axă normală, succesiunea P – QRS – T este normală şi durata complexelor ventriculare este normală.

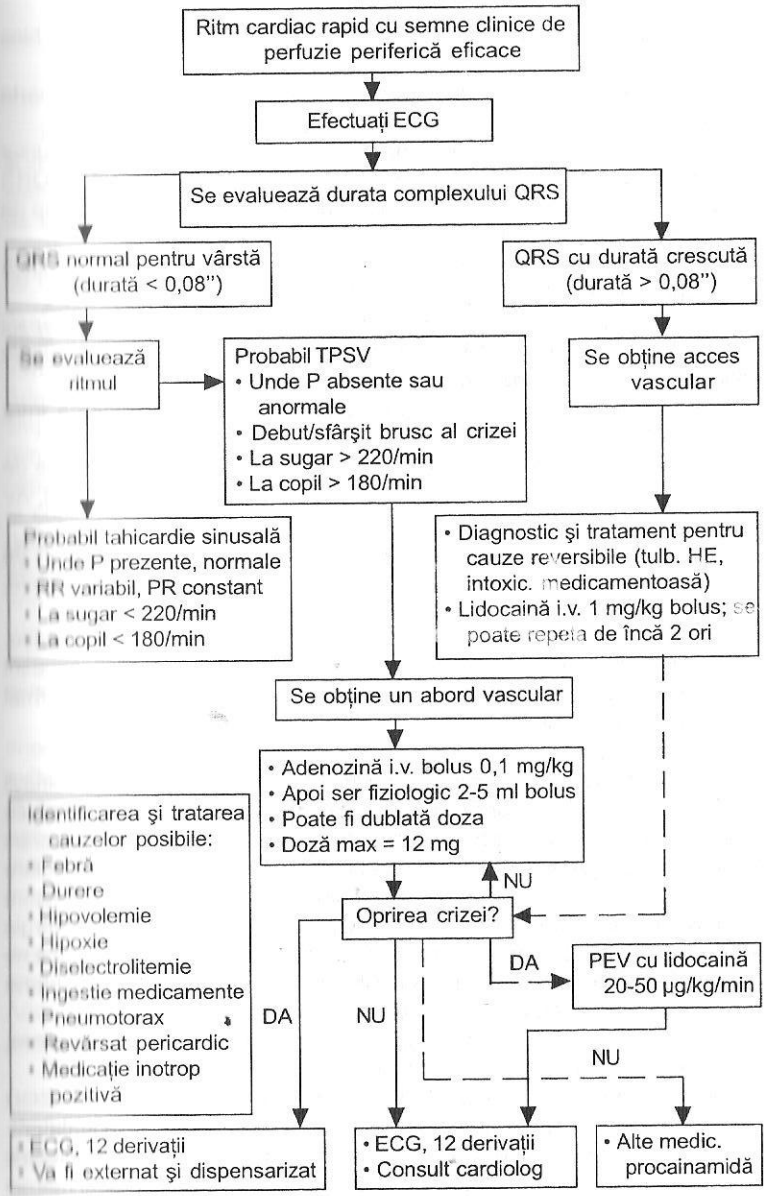
Tratament (vezi figura 1)

Tratamentul vizează cauza declanşatoare a tahicardiei. Deoarece tahicardia sinusală este un simptom, nu trebuie încercată scăderea alurii ventriculare cu mijloace farmacologice.

Tahicardia supraventriculară (TSV)

Tahicardia supraventriculară (TSV) este un ritm rapid, deseori având caracter paroxistic. TSV este cel mai frecvent produsă printr-un mecanism de reintrare de la nivelul unei căi accesorii şi/sau a nodului atrioventricular. Deşi TSV este în general bine tolerată de sugari şi chiar de către copilul mai mare, ea ar putea produce colaps cardiovascular, cu elemente clinice de şoc – mai ales la sugarul mic.

Figura 1. Algoritm terapeutic pentru cazurile de tahicardie cu perfuzie periferică adecvată [6]



ECG

• Alura ventriculară în TSV variază cu vârsta. La sugar, alura ventriculară este în jurul valorii de 240/minut sau chiar mai mult.

• Ritmul este regulat, doar în mod excepțional coexistând și un bloc asociat.

• Undele P nu pot fi decelate, mai ales în cazul ritmurilor foarte rapide.

• Durata QRS este normală (sub 0,08 secunde) la majoritatea cazurilor (> 90%). TSV cu conducere aberantă (cu complexe ventriculare QRS largi) este greu de diferențiat de tahicardia ventriculară, dar acest tip de tahicardie este rar la sugar și copil.

• În cazul persistenței tahicardiei pot fi observate semne electrice de ischemie (modificări de segment ST și undă T).

Diferențierea între tahicardia sinusală extremă, în caz de sepsis sau șoc hipovolemic, și TSV poate fi extrem de dificilă, deoarece ambele pot genera perfuzie sistemică proastă.

Următoarele aspecte ar putea fi folosite pentru diferențierea între TS și TSV:

1. *Alura ventriculară* – în tahicardia sinusală (TS) frecvența este de obicei sub 200/minut. La majoritatea cazurilor de TSV (60%), AV depășește 230/minut.
2. *ECG-ul* – undele P sunt dificil de observat în ambele tipuri de tahicardie, la valori peste 200/minut. Dacă undele P sunt vizibile, atunci axa P este anormală în TSV și normală în TS.
3. *Variabilitatea* – în TS există o variabilitate a frecvenței cardiace, de la bătaie la bătaie, în timp ce la TSV ritmul este „fix". Accesul de SVT se termină abrupt, în timp ce în TS revenirea la normal este progresivă.

Tratament

Cardioversia sincronizantă reprezintă tratamentul de elecție la bolnavii cu tahicardii (TSV, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială, flutter atrial) ce prezintă elemente de instabilitate cardiocirculatorie. Sincronizarea eliberării de energie cu ajutorul ECG scade riscul de apariție a fibrilației ventriculare (FV). FV apare atunci când stimulul este aplicat în perioada refractară relativă a musculaturii ventriculare („R pe T"). Doza inițială de energie este de 0,5 J/kg, iar dacă aritmia persistă, se poate dubla doza. Dacă nu se poate obține conversia la ritm sinusal, atunci trebuie reconsiderat diagnosticul de TSV; poate fi vorba de tahicardie sinusală.

Tehnica de conversie sincronizată este similară cu cea de defibrilare, cu unele particularități:

1. Dacă electrozii defibrilatorului nu sunt de tip monitorizare ECG atunci trebuie să atașăm și un electrocardiograf la defibrilator.
2. Circuitul de sincronizare trebuie să fie activat (un stimul electric semnalizează activarea, iar pe monitor complexul QRS este marcat luminos). La unele modele mai vechi de aparat, cardioversia sincronizată se poate produce doar în cazul în care complexele QRS sunt pozitive.
3. Butonul de cardioversie trebuie ținut apăsat până la descărcarea șocului (acesta poate uneori întârzia timp de mai multe complexe QRS).

În mod ideal, anterior cardioversiei, sugarii și copiii ar trebui intubați și ventilați cu O_2 în concentrație 100%. Se instalează un acces vascular stabil (venos sau intravenos). Trebuie luată în considerare administrarea de sedative și analgezice (excepție la comatoși). În cazul existenței șocului, cardioversia trebuie efectuată imediat fără a mai pierde vremea cu manevrele de analgezie/sedare.

Adenozina este un nucleozid purinic endogen, ce are proprietatea de a încetini conducerea atrio-ventriculară, producând bradicardie tranzitorie și oprind accesele de TSV în mod rapid, eficace și fără riscuri. Adenozina circulantă în plasmă este fixată rapid de hematii, având un timp de înjumătățire serică de 10 secunde și o durată a efectului de 2 minute. Adenozina este medicamentul de elecție în cazurile de TSV la copil și sugar, atât în scop terapeutic, cât și diagnostic. Deoarece TSV la copil presupune, de regulă, existența unui circuit prin care se produce fenomenul de reintrare, ce include și nodul AV, adenozina este eficace în stoparea acestor tahiaritmii. Dacă aritmia nu este produsă prin mecanism de reintrare ce include în circuitul său și NAV sau NSA (de exemplu: fibrilația atrială, flutterul atrial, tahicardie ventriculară), adenozina nu va putea „cupa" criza, ci va produce un bloc tranzitoriu la nivelul NAV, fenomen care ar putea fi util pentru elucidarea diagnosticului.

Doza inițială recomandată este un bolus rapid de 0,1 mg/kg, urmat imediat de un alt bolus de ser fiziologic de cel puțin 2-5 ml (pentru a evita inactivarea adenozinei la nivelul hematiilor aflate în vasul periferic în care s-a făcut injectarea, anterior ajungerii la cord). În cazul unui eșec se dublează doza de adenozină (0,2 mg/kg) și se repetă. Doza maximă pe administrare este de 12 mg sau 0,3 mg/kg. Adenozina poate fi administrată și intraosos.

Precauții – efectele adverse sunt relativ comune. Hiperemia, dispneea, durerile toracice, bradicardia și iritabilitatea pot să apară frecvent, dar dispar în 1-2 minute. Efectele proaritmice apar excepțional de rar. Adenozina trebuie să fie folosită cu atenție la pacienții cu cord denervat, transplantat [3].

Concentrațiile terapeutice de teofilină sau alte metilxantine înrudite (teobromină, cafeină) blochează receptorii responsabili cu efectul electrofiziologic al adenozinei. De aceea, pacienții care iau miofilin pot avea nevoie de doze mai mari de adenozină. În cazul unor efecte adverse notabile se poate administra miofilin, ca antagonist.

Lidocaina (Xilina) este utilă pentru creşterea pragului de apariţie a fibrilaţiei ventriculare, ca şi pentru suprimarea ectopiilor post-cardioversie; de aceea, ea ar trebui administrată anterior cardioversiei, dacă există o cale venoasă. Se administrează o doză de încărcare de 1 mg/kg, urmată de o doză de întreţinere de 20-50 micrograme/kg/minut. La un copil instabil hemodinamic nu se va întârzia cardioversia, dacă nu se poate administra imediat lidocaina. Perfuzia cu lidocaină se prepară introducând 120 mg lidocaină într-un volum total de 100 ml soluţie de glucoză 5% (concentraţia de lidocaină va fi 1,2 mg/ml). Dacă se administrează 1-2,5 ml/kg/oră, se obţine un ritm de 20-50 micrograme/kg/minut. Nivelele plasmatice prea înalte de lidocaină pot produce depresie miocardică şi circulatorie, efecte adverse asupra SNC: ameţeli, tulburări de orientare, crampe musculare sau convulsii. La pacienţii care au o epurare deficitară a lidocainei (bolnavii în şoc, cei cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică) se reduce ritmul de administrare la un debit de maxim de 20 micrograme/kg/minut.

Tahicardia ventriculară (TV)

Tahicardia ventriculară este rar întâlnită în grupa de vârstă pediatrică. În cazurile de TV, ritmul cardiac poate varia de la valori aproape normale, până la valori de peste 400/minut. Ritmurile ventriculare mai lente sunt bine tolerate, dar cele rapide compromit volumul – bătaie (şi deci debitul cardiac) sau pot degenera în fibrilaţie ventriculară. Majoritatea copiilor care dezvoltă TV au o maladie structurală cardiacă sau sindrom de QT lung. Alte cauze potenţiale pentru TV sunt: hipoxemie severă acută, acidoză, tulburări hidroelectrolitice, efect toxic medicamentos (antidepresive triciclice), otrăvuri.

ECG-ul în TV:

- Alura ventriculară este regulată, cu valori de cel puţin 120/minut.
- QRS-ul este larg, peste 0,08 secunde.
- Undele P sunt deseori invizibile. Când sunt prezente, ele pot fi complet independente de ritmul ventricular (disociaţie atrio-ventriculară). La ritmurile mai lente, atriile pot fi depolarizate retrograd, realizându-se capturi atriale cu o rată de 1:1.
- Există, de obicei opoziţie de fază a undei T faţă de complexele ventriculare.
- Este dificil de diferenţiat TSV cu conducere aberantă de TV. Din fericire, conducerea aberantă se întâlneşte doar la mai puţin de 10% din copiii cu TSV. La un copil care prezintă tahicardie cu complexe largi şi care nu a fost anterior diagnosticat, va fi tratată ca TV, până la stabilirea diagnosticului final.

Tratament

TV care se însoţeşte de absenţa pulsului va fi tratată ca şi fibrilaţia ventriculară. Dacă TV se asociază cu semne de şoc (debit cardiac

scăzut, perfuzie periferică scăzută), dar pulsul este încă palpabil, tratamentul de elecţie este cardioversia sincronizată. Perfuzia cu lidocaină este indicată după normalizarea circulaţiei la pacienţii a căror TV ar fi putut fi produsă de o miocardită sau de o boală cardiacă structurală.

Dacă au fost depistate cauze declanşatoare (de exemplu diselectrolitemii sau efect toxic medicamentos) pentru TV este necesară corectarea acestora.

BRADIARITMII

Hipoxemia, hipotensiunea, acidoza severă, pot interfera cu activitatea normală a nodului sinoatrial sau a celui atrio-ventricular. Bradicardia sinusală, oprirea sinusală cu ritmuri lente de scăpare (joncţionale sau ventriculare) şi diversele grade de bloc atrio-ventricular sunt cele mai frecvente ritmuri terminale (agonice) la copil [4].

Bradicardia cu valori ale AV sub 60/minut se asociază cu perfuzie sistemică proastă şi, în consecinţă, ar trebui tratată chiar şi în cazurile la care TA este normală. Primele măsuri constau în obţinerea unei căi aeriene permeabile şi ventilaţie cu oxigen 100%. Dacă este necesar, se va efectua masaj cardiac extern şi se va administra atropină (vezi figura 2).

STOPUL CARDIORESPIRATOR

Stopul cardiorespirator este diagnosticat clinic astfel: absenţa pulsurilor centrale (prin palpare) şi apnee. Anomalia de ritm cardiac poate fi: asistolie, fibrilaţie ventriculară, tahicardie ventriculară fără puls sau orice formă de activitate electrică fără puls.

Asistolia

Asistolia este una din formele de stop cardiorespirator ce se caracterizează prin absenţa oricărei forme de activitate electrică a cordului. Confirmarea clinică a acestei stări patologice este obligatorie, deoarece o astfel de situaţie poate să apară atunci când alarma este declanşată de o detaşare accidentală a unui electrod al monitorului.

ECG

- Linie izoelectrică pe monitorul ECG.
- Ocazional se pot observa unde P.

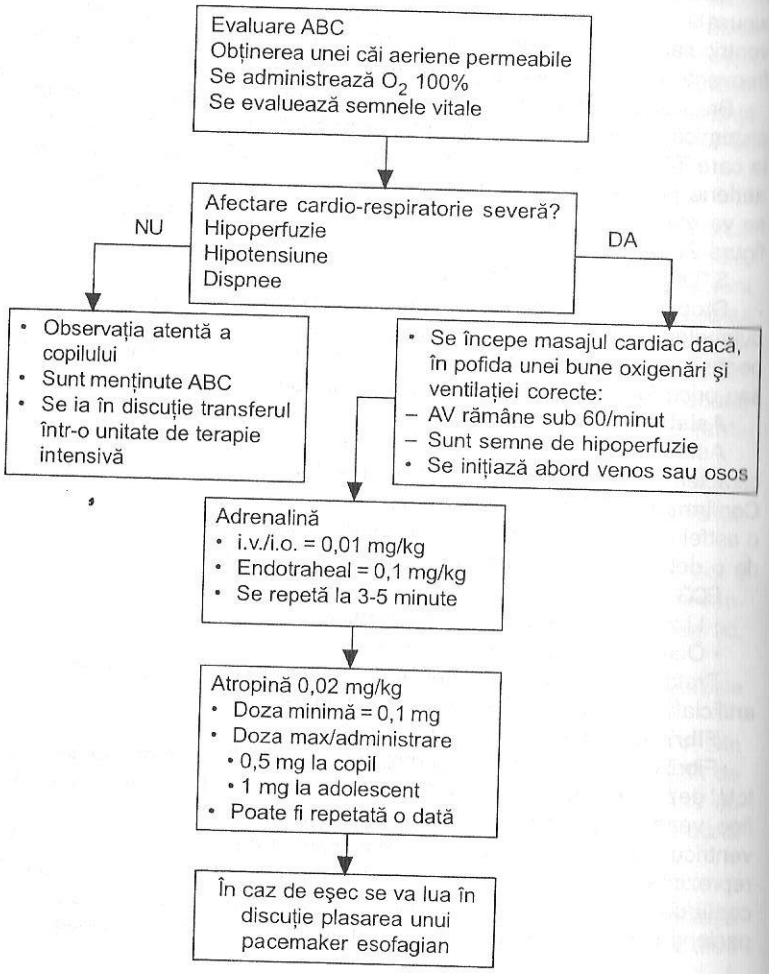
Tratamentul constă în resuscitarea cardiorespiratorie prin respiraţie artificială şi masaj cardiac extern (vezi figura 3).

Fibrilaţia ventriculară (FV)

Fibrilaţia ventriculară (FV) reprezintă o serie de depolarizări haotice, total dezorganizate, care apar la nivelul unui miocard ce prezintă mişcări fine, vermiculare, în absenţa unei activităţi contractile organizate. Sistola ventriculară nu se produce şi, în consecinţă, nu se palpează pulsul. FV reprezintă o raritate în patologia pediatrică, fiind obiectivată la 10% din copiii cu ritmuri terminale. Rezultatele resuscitării sunt mai bune la pacienţii care au prezentat FV, prin comparaţie cu cei care au la internare,

ca ritmuri patologice, disociația electromecanică sau asistolie. Când un pacient nu are puls, primele măsuri terapeutice constau în asigurarea unei căi aeriene stabile, ventilație cu o concentrație adecvată de oxigen și inițierea masajului cardiac extern. Defibrilarea trebuie încercată doar dacă un traseu ECG documentează FV. TV fără puls va fi abordată terapeutic în același mod ca și FV.

Figura 2. Algoritm de tratament în bradiaritmii [6]



ECG

- Nu pot fi identificate unde P, QRS sau T.
- Undele de fibrilație din FV sunt haotice și pot fi clasificate ca unde fine sau ample.

Tratament (vezi figura 3)

Tratamentul de elecție în FV sau în TV fără puls este **defibrilarea** promptă, ea nu este indicată în tratamentul asistolei. Ventilația cu oxigen 100% și masajul cardiac extern ar trebui continuate până în momentul defibrilării. Ideal ar trebui obținut și un acces vascular sigur, dar, dacă acest lucru ar întârzia defibrilarea, se amână abordul vascular.

Defibrilarea este reprezentată de o depolarizare asincronă a unei mase critice de miocard, pentru a-i permite apoi acestuia depolarizarea spontană, într-un mod fiziologic. Dacă depolarizarea normală nu se reia, FV va continua sau se va obține linie izoelectrică pe ECG. În acest moment, obținerea unei activități cardiace spontane pare a fi imposibilă.

Cardioversia sincronizată se bazează tot pe principiul depolarizării unei mase miocardice, dar acest proces este sincron cu activitatea electrică intrinsecă a pacientului. Deoarece pacientul cu FV nu are activitate electrică organizată, singura opțiune rămâne defibrilarea.

Succesul manevrei depinde de trecerea unui flux de curent (măsurat în Amperi), suficient de mare prin cord. Acest curent electric depinde de energia furnizată (în Jouli) și de rezistivitatea (impedanța transtoracică) (în Ohmi). În cazul în care impedanța transtoracică este mare, va fi necesară o energie mai mare pentru a putea atinge cantitatea de curent necesară defibrilării sau cardioversiei.

Factorii care influențează impedanța transtoracică sunt: energia selectată, dimensiunea electrozilor, natura materialului de contact între piele și electrozi, numărul de șocuri aplicate, timpul scurs între șocuri, faza ciclului respirator în care se aplică șocul, dimensiunea toracelui, presiunea aplicată asupra electrozilor.

Cantitatea optimă de energie pentru defibrilare la sugari și copii nu a fost încă stabilită. Deși informațiile disponibile nu demonstrează o corelație între cantitatea de energie și masa corporală, se începe cu o doză de 2 J/kg [5]. Dacă FV nu a fost oprită cu doza de 2 J/kg, se poate dubla doza (4 J/kg). Dacă administrarea celui de-al doilea șoc se face rapid după primul, cantitatea de energie eliberată va fi mai mare, deoarece primul șoc scade impedanța transtoracică. Dacă este necesar și un al treilea șoc, se va folosi o energie de 4 J/kg. În situațiile în care sunt necesare trei șocuri, acestea trebuie administrate în succesiune rapidă. Timpul dintre șocuri ar trebui să fie redus la un minimum, cât să putem verifica rezultatul electrocardiografic al ultimului șoc. Dacă FV continuă, șocurile 2 și 3 se vor aplica în succesiune, fără a mai face manevre de resuscitare sau de a verifica pulsul. Dacă FV continuă și după cea de-a treia descărcare, atunci este posibil să fie nevoie de energii mai mari,

dar următoarele încercări de defibrilare trebuie precedate de ventilație cu O_2 100%, masaj cardiac extern şi de administrare de adrenalină. Persistența FV impune administrarea de noi doze de adrenalină, apoi xilină, apoi tosilat de bretiliu. În cazurile în care se administrează copilului adrenalină, xilină sau tosilat de bretiliu, fiecare administrare medicamentoasă va fi urmată la 30-60 secunde de o nouă defibrilare cu 4 J/kg. Dacă Fv reapare ulterior unui succes tranzitoriu, se reia defibrilarea cu doza de energie care a avut succes anterior.

Electrozii ar trebui plasați de aşa manieră încât inima să fie localizată între ei. Amplasarea standard este următoarea: electrodul superior este plasat pe toracele superior drept, subclavicular, iar cel inferior pe linia axilară anterioară, sub mamelonul stâng. Pentru cazurile cu dextrocardie se va folosi imaginea în oglindă. Plasarea anteroposterioară a celor doi electrozi este necesară la sugarii la care se folosesc electrozi de tip adult.

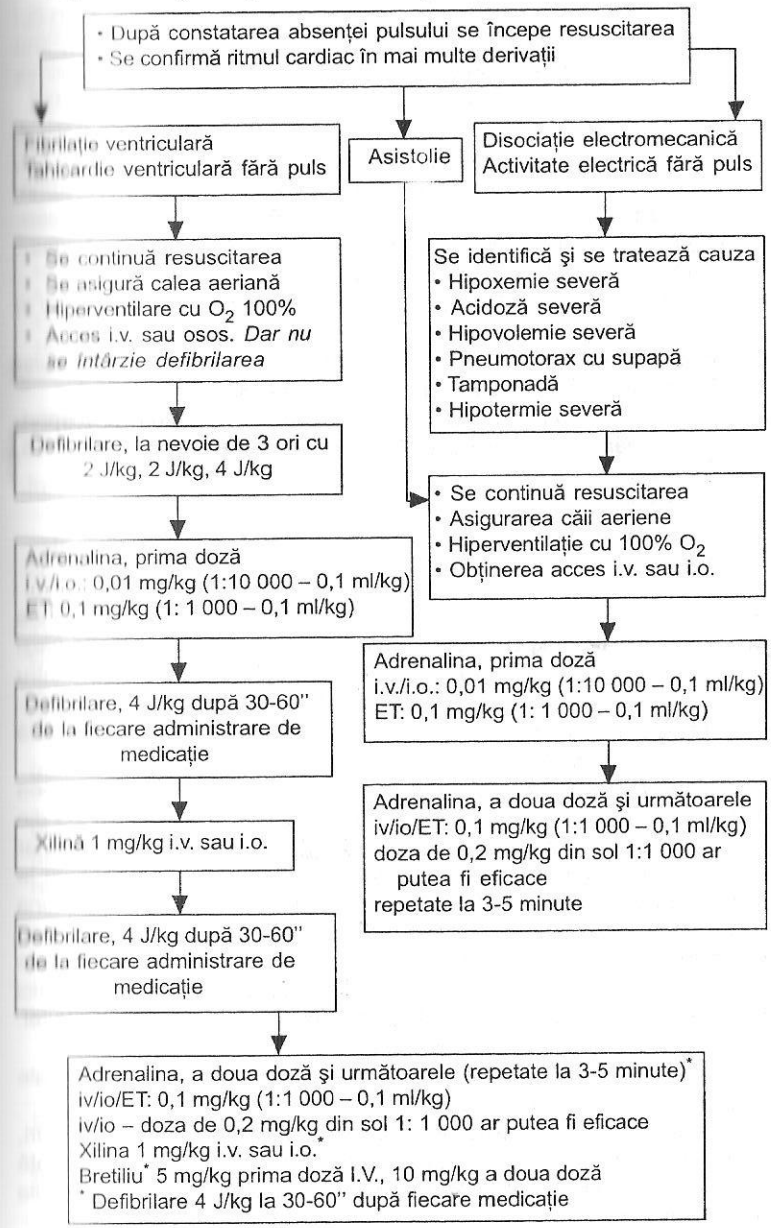
Disociația electromecanică (DEM)

Disociația electromecanică reprezintă una din formele de activitate electrică fără puls, caracterizată de o activitate electrocardiografică organizată, dar cu debit cardiac inadecvat şi cu absența pulsului.

Cauzele declanşatoare sunt: hipoxemia, acidoză severă, hipovolemie, pneumotorax cu supapă, tamponadă pericardică. Alte cauze sunt: hiperkaliemia, hipotermia profundă, supradozajul medicamentos (antidepresivele triciclice, β-blocante, blocantele de canale de calciu).

Prognosticul DEM este rezervat, cu excepția cazurilor care au o cauză bine definită şi care poate fi tratată (vezi figura 3). Masajul cardiac extern, hiperventilația cu oxigen 100%, intubarea şi administrarea de adrenalină trebuie făcute în intervalul de timp în care încercăm să izolăm cauza DEM.

Figura 3. Algoritm pentru asistolie şi stop cardiorespirator [6]



Bibliografie selectivă

1. GILETTE P.C., GARSONA JR., PORTRER C.J., MCNAMARA D.G.: *Dysrhythmias* in Moss' Heart Diseases in Infants, Children and Adolescents. 4th edition sub redacția Adams FH, Emmanouilides GC, Riemenschneider TA Ed. Williams & Wilkins, 725-741, 1989.
2. WALSH E.P. – *Acute Management of Cardiac Arrhytmias* in Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy. 15th edition sub redacția Burg FD, Wald ER, Polin RA, Ingelfinger JR Ed WB Saunders, 176-178, 1996.
3. ELLENBOGEN K.A., THAMES M.D., DIMARCO J. P. et al.: *Electrophysiological effects in the transplanted heart: evidence of supersensitivity*. Circulation 1990; 81: 821-8.
4. WALSH C.K., KRONGRAD E.: *Terminal cardiac electrical activity in pediatric patients*. Am J Cardiol; 51: 557-561, 1983.
5. GUTGESELL H.P., TACKER H. A. et al.: *Energy dose for ventricular defibrilation of children*. Pediatrics, 58: 898-901, 1976.
6. *Cardiac Rhythm Disturbances* – in Pediatric Advanced Life Support, editori Chameides L., Hazinski M. F, sub egida AHA, AAP, p. 7-1-7-16, 1997.

7.9. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (M. Iordăchescu)

Definiție

Un copil este hipertensiv dacă valorile sistolice şi diastolice ale presiunii arteriale (TA) depăşesc **percentila a 95-a** pentru vârstă (vezi tabelul Valori normale ale TA). Valorile de pe percentila 90-95 pentru tensiunea arterială în perioada neonatală sunt de circa 85-90/55-65 mmHg pentru ambele sexe. La sugari, valorile normale sunt până la 90-100/60-67 mmHg.

Măsurarea corectă a TA se face cu o manşetă care are lungimea aproximativ egală cu circumferința brațului şi lățimea de minim 2/3 din lungimea brațului; manşetele mai înguste dau valori fals crescute, iar cele mai late valori fals scăzute; anxietatea copilului poate duce la creşterea TA, dar valorile mari ale acesteia nu trebuie atribuite întotdeauna numai fricii; după liniştirea/calmarea copilului se pot face măsurători repetate. La sugari şi preşcolari, măsurarea TA este dificilă, şi rezultate de acurateţe se obțin mai uşor folosind dispozitive care utilizează tehnici Doppler sau oscilometrice decât prin clasica metodă a auscultației. Există 2 tipuri de situații clinice:

1. Copiii cu TA > percentila 95 şi asimptomatici/simptome minimale → necesită evaluarea amănunțită.

2. Cei cu **suferința organelor țintă** (epistaxis, cefalee, vărsături, scăderea acuității vizuale, edem/hemoragii retiniene sau insuficiență cardiacă congestivă) sau cu **TA semnificativ crescută** peste percentila 95 necesită tratament de urgență şi monitorizare!

Tabelul 1. Valori semnificative crescute ale TA în funcție de vârstă

Vârsta	TAS	TAD
Nou-născut		
7 zile	≥ 96 mmHg	–
8-30 zile	≥ 104 mmHg	–
Sugari şi copii < 2 ani	≥ 112 mmHg	≥ 74 mmHg
Copii		
3-5 ani	≥ 116 mmHg	≥ 76 mmHg
6-9 ani	≥ 122 mmHg	≥ 78 mmHg
10-12 ani	≥ 126mmHg	≥ 82 mmHg
Adolescenți		
13-15 ani	≥ 136 mmHg	≥ 86 mmHg
16-18 ani	≥ 142 mmHg	≥ 92 mmHg

Etiologie

HTA primară (esențială) este rară la copiii de vârstă mică, devenind frecventă la adolescenți, în special la cei cu istoric familial de HTA.

HTA secundară poate însoți o serie de boli acute, dar mai degrabă este o consecință a obezității sau a unor boli cronice, malformații congenitale sau tumori ale organelor implicate în reglarea TA. Ingestia de medicamente este o altă cauză, iar HTA întâlnită la copiii cu sindrom Turner sau Wiliams se datorează anomaliilor renale sau vasculare. Cele mai frecvente cauze de HTA persistentă sunt: pielonefrita şi glomerulonefrita cronică, malformații renale, coarctația de aortă şi stenoza de arteră renală (pentru detalii vezi tabelul 2).

Eliminați hipertensiunea intracraniană (HIC) drept cauză a HTA înainte de a administra orice fel de medicație hipotensoare!

Evaluarea anamnestico-clinică a cauzei hipertensiunii arteriale: iatrogenă (decongestionate nazale, medicație antigripală cu pseudonefrită, nafazolină, corticoterapie etc.), cardiovasculară, renovasculară, renoparenchimatoasă, endocrină, cauze SNC.

Examen fizic

Puncte de interes:

- măsurarea TA la cele 4 membre;
- examenul FO: edem papilar, hemoragii retiniene, exsudate;
- determinarea acuității vizuale;
- palparea tiroidei;
- semne de insuficiență cardiacă congestivă: tahicardie, ritm de galop, hepatomegalie, edeme;
- examinarea abdomenului: masă abdominală/nefromegalie, suflu în flancuri;
- semne de virilizare sau sindrom Chusing;

Tabelul 2. Cauzele HTA

Cauze de HTA persistentă în funcție de organ/sistem	Cauze diverse de HTA
Obezitate	Medicamente
Renale	Contraceptive, steroizi, cocaina, amfetamine, phencyclidine
• Glomerulonefrită cronică, pielonefrită, IRA	Intoxicația cu Pb
• Malformații renale (chistice etc.)	Sindromul Turner
• Uropatia obstructivă	Sindromul Wiliams
• Stenoza, tromboza de arteră renală	Displazia bronhopulmonară
Endocrine	Boli renale acute
• Sindromul Cushing	Arsuri
• Hiperplazia congenitală de suprarenale	Tracțiunea ortopedică
• Hiperaldosteronismul primar	Poliomielita
• Hiperaldosteronismul supresibil la dexametazonă	Sindromul Guillain Baré
• Hipertiroidism	Vărsături ciclice
Cardiovasculare	Hipercalcemia
• Coarcatația de aortă	Chirurgie în sferă genitourinară
• Arterita Takayasu	
SNC	
• HIC	
• Disautonomia	
Tumori	
• Feocromocitom	
• Neuroblastom	
• Tumora Wilms	

Adaptat după Rudolph's Fundamentals of Pediatrics, Evaluation of Hypertension, pag. 539-541, Appleton & Lange, 1998.

- examen neurologic amănunțit/semne de HIC: bombarea fontanelei, opistotonus, agitație/senzoriu deprimat, vărsături în jet, cefalee, eventual semne de iritație meningeală, bradicardie etc.

Investigații de laborator-screening inițial

- hemograma completă;
- examen sumar de urină, urocultură;
- probe de retenție azotată (uree, creatinină), ionograma serică;
- Rx torace;
- ECG;
- eventual și nivelul reninei serice, înainte de începerea tratamentului.

Prezența sau absența semnelor de suferință a organelor țintă, decelate: anamnestic, prin examenul fizic sau teste de laborator, face distincția între **urgență și criza hipertensivă**.

Tratament

A. Urgența hipertensivă impune monitorizarea cardiorespiratorie, eventual linie arterială pentru măsurarea continuă a TA. De anticipat

consultul cu specialistul în nefro- și cardiologie. Obiectivul este de a scădea TA rapid dar gradual. Tensiunea arterială medie (TAM) va fi scăzută cu 25% în câteva ore. După eliminarea HIC, **tratamentul se începe imediat**, fără a mai continua evaluarea diagnostică/etiologică!

Copiii au adesea TA semnificativ crescută peste percentila 95 fără să prezinte semne de suferință a organelor țintă. Alegerea medicației și a căii de administrare va ține cont de vârstă și de starea de conștiență a copilului (calea orală la copiii mai mari, cu senzoriu normal, și i.v. în cazurile cu suferință neurologică sau cardiacă severă).

1. Nifedipină oral sau, de elecție, sublingual (se evită prim-pasajul hepatic), este un blocant al canalelor de calciu, cu debut rapid și fără riscul unei scăderi brutale a TA.

Posologie: 0,25-0,5 mg/kg/doză, maximum 10 mg/doză sau 3 mg/kg/zi. Intervalul de administrare este în funcție de răspuns, doza inițială se poate repeta încă o dată la 10-20 de minute, iar pentru menținerea controlului, intervalul va fi de 4-6 ore, fără a depăși doza maximă pe 24 ore. Capsula de 10 mg poate fi sfărâmată și diluată cu ser fiziologic într-o seringă de 10 ml, putând fi astfel administrată corect și la greutăți mai mici. Pentru copiii între 10 și 30 kg, doza start poate fi de 5 mg; copiii mai mari cu HTA pot primi 1 tb a 10 mg, care poate fi zdrobită și ținută sublingual.

2. Furosemid (diuretic de ansă) administrat i.v., 1-5 mg/kg (maxim 6 mg/kg/24 h), repetat la intervale de 6-12 ore.

3. Hidralazine, vasodilatator arteriolar, necesită titrarea dozei în funcție de răspuns; doza de start începe la 0,15 mg/kg. (0,1-0,2 mg/kg), maxim 20 mg/doză, și poate fi administrat i.v. sau i.m.; se repetă la nevoie la 4-6 ore.

4. Nitroprusiat de sodiu, administrat PEV continuă duce la scăderea rapidă (practic imediată) a TA, și va fi rezervat cazurilor foarte severe. Doza start este de 0,3-0,5 mcg/kg/min, și se titrează în funcție de efect; doza uzuală este de 3-4 mcg/kg/min, iar doza maximă este de 10 mcg/kg/min.

B. **Tratamentul crizei hipertensive** (HTA > percentila 95, fără semne de suferință a organelor țintă); scopul este de a scădea TAM cu 20% în câteva ore. Medicația poate fi cea mai expusă la urgențele hipertensive, dar se preferă calea orală sau sublinguală. Exemple:

1. Nifedipină (doze și ritm vezi urgența hipertensivă).
2. Captopril, p.o., doza în funcție de vârstă:
   - nou-născuți: 0,1-0,4 mg/kg/24 h, divizat la 6-8 ore;
   - sugari: inițial 0,15-0,3 mg/kg/doză, titrat apoi până la doza maximă de 6 mg/kg/24 h, divizat în 1 – 4 administrări/zi;
   - copii: 0,5-1 mg/kg/24 h, divizat la 8 ore; se titrează apoi până la doza minimă efectivă. Doza maximă: 6 mg/kg/24 h;

PERCENTILELE 90 ŞI 95 T. A., LA FETE ÎNTRE 1-17 ANI, FUNCȚIE DE TALIE

		TA Sistolică							TA Diastolică						
Vârstă	Perc	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90	97	98	99	100	102	103	104	53	53	53	54	55	56	56
	95	101	102	103	104	105	107	107	57	57	57	58	59	60	60
2	90	99	99	100	102	103	104	105	57	57	58	58	59	60	61
	95	102	103	104	1105	107	108	109	61	61	62	62	63	64	65
3	90	100	100	102	103	104	105	106	61	61	61	62	63	63	64
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	65	65	66	67	67	68
4	90	101	102	103	104	106	107	108	63	63	64	65	65	66	67
	95	105	106	107	108	109	111	111	67	67	68	69	69	70	71
5	90	103	103	104	106	107	108	109	65	66	66	67	68	68	69
	95	107	107	108	110	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
6	90	104	105	106	107	109	110	111	67	67	68	69	69	70	71
	95	108	109	110	111	112	114	114	71	71	72	73	73	74	75
7	90	106	107	108	109	110	112	112	69	69	69	70	71	72	72
	95	110	110	112	113	114	115	116	73	73	73	74	75	76	76
8	90	108	109	110	111	112	113	114	70	70	71	71	72	73	74
	95	112	112	113	115	116	117	118	74	74	75	75	76	77	78
9	90	110	110	112	113	114	115	116	71	72	72	73	74	74	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	75	76	76	77	78	78	79

		TA Sistolică							TA Diastolică						
Vârstă	Perc	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
10	90	112	112	114	115	116	117	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	7	78	79	80	80
11	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	75	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	79	79	80	81	81
12	90	116	116	118	119	120	121	122	75	75	76	76	77	78	78
	95	120	120	121	123	124	125	126	79	79	80	80	81	82	82
13	90	118	118	119	121	122	123	124	76	76	7	78	78	79	80
	95	121	122	123	125	126	127	128	80	80	81	82	82	83	84
14	90	119	120	121	122	124	125	126	77	77	78	79	79	80	81
	95	123	124	125	126	128	129	130	81	81	82	83	83	84	85
15	90	121	121	122	124	125	126	127	78	78	79	79	80	81	82
	95	124	125	126	128	129	130	131	82	82	83	83	84	85	86
16	90	122	122	123	125	126	127	128	79	79	79	80	81	82	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	83	83	83	84	85	86	86
17	90	122	123	124	125	126	128	128	79	79	79	80	81	82	82
	95	126	126	127	129	130	131	132	83	83	83	84	85	86	86

PERCENTILELE 90 ŞI 95 T. A., LA BĂIEŢI ÎNTRE 1-17 ANI, FUNCŢIE DE TALIE

		TA Sistolică							TA Diastolică						
Vârstă	Perc*	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	**90**	94	95	97	98	100	102	102	50	51	52	53	54	54	55
	95	98	99	101	102	104	106	106	55	55	56	57	58	59	59
2	**90**	98	99	100	102	104	105	106	55	55	56	57	58	59	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
3	**90**	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	111	112	113	63	63	64	65	66	67	67
4	**90**	102	103	105	107	109	110	111	62	62	63	64	65	66	66
	95	106	107	109	111	113	114	115	66	67	67	8	69	70	71
5	**90**	104	105	106	108	110	112	112	65	65	66	67	68	69	69
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	70	71	72	73	74
6	**90**	105	106	108	110	111	113	114	67	68	69	70	70	71	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
7	**90**	106	107	109	111	113	114	115	69	70	71	72	72	73	74
	95	110	111	113	115	116	118	119	74	74	75	76	77	78	78
8	**90**	107	108	110	112	114	115	116	71	71	72	73	74	75	75
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	76	77	78	79	80

* Percentile de talie (rândul haşurat gri).

		TA Sistolică							TA Diastolică						
9	**90**	109	110	112	113	115	117	117	72	73	73	74	75	76	77
	95	113	114	116	117	119	121	121	76	77	78	79	80	80	71
10	**90**	110	112	113	115	117	118	119	73	74	74	75	76	77	78
	95	114	115	117	119	121	122	123	77	78	79	80	80	81	82
11	**90**	112	113	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	116	117	119	121	123	124	125	78	79	79	80	81	82	83
12	**90**	115	116	117	119	1121	123	123	75	75	76	77	78	78	79
	95	119	120	121	123	125	126	127	79	79	80	81	82	83	83
13	**90**	117	118	120	122	124	125	126	75	76	76	77	78	79	80
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	80	81	82	83	83	84
14	**90**	120	121	123	125	126	128	128	76	76	77	78	79	80	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	81	81	82	83	84	85
15	**90**	123	124	125	127	129	131	131	77	77	78	79	80	81	81
	95	127	128	129	131	133	134	135	81	82	83	83	84	85	86
16	**90**	125	126	128	130	132	133	134	79	79	80	81	82	82	83
	95	129	130	132	134	136	137	138	83	83	84	85	86	87	87
17	**90**	128	129	131	133	134	136	136	81	81	82	83	84	85	85
	95	132	133	135	136	138	140	140	85	85	86	87	88	89	89

* Percentile de talie (rândul haşurat gri).

- adolescenți și adulți: 12,5-25 mg/doză, repetată la 8 ore; la nevoie, se crește doza cu 25 mg/administrare, săptămânal, până la o doză maximă de 450 mg/24 h;
- debutul acțiunii este de 15-30 minute, iar efectul maxim se înregistrează la 1 oră.

Tratamentul de fond al HTA cronice depinde în mod evident de cauza acesteia. Principii generale:

- mijloacele nonfarmacologice sunt utile în controlul HTA moderate: scăderea în greutate, reducerea aportului de sare și exercițiul susținut;
- copiii hipertensivi care nu răspund la măsurile nonfarmacologice sau care au HTA severă beneficiază de medicație cronică;
- monoterapia cu beta-blocante (în absența contraindicațiilor de tip astm/hiperreactivitate bronșică, diabet) – este utilă în cazurile de HTA moderată;
- diuretice pentru cazurile de insuficiență renală – atenție la diselectrolitemii;
- monoterapia cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei poate fi utilă, la copii majoritatea cazurilor de HTA fiind de origine renală;
- utilizarea unui vasodilatator direct necesită folosirea concomitentă a unui diuretic pentru a evita efecte adverse de tip creșterea absorbției renale de sodiu și apă sau de beta-blocante pentru a combate tahicardia reflexă; a se evita administrarea a 2 medicamente cu mecanisme identice de acțiune;
- tratamentul de fond al HTA cronice trebuie făcut în colaborare cu un specialist.

Bibliografie selectivă

1. WILLIAM HAY JR., ANTHONY R., MYRON J. LEVIN, JUDITH M. SONDHEIMER: *Renal Hypertension,* in Current Pediatric Diagnosis and Treatment, p. 613-616, Appleton & Lange, 1999.
2. ABRAHAM M. RUDOLPH, ROBERT K. KAMEI: *Evaluation of Hypertension,* in Rudolp's Fundamentals of Pediatrics, p. 539-541, Appleton & Lange, 1998.
3. MICHAEL A. BARONE: *Pediatric Acute Care, Acute Hypertension,* in The Harriet Lane Handbook, p. 13-15, Mosby, 1996 și 2000.

7.10. PROLAPSUL VALVEI MITRALE (A. Georgescu)

Prolapsul valvei mitrale (PVM) este o anomalie a aparatului valvular mitral, cu proeminarea uneia sau a ambelor cuspide în atriul stâng, către sfârșitul sistolei.

PVM este cunoscut și sub alte denumiri: sindrom de valvă mitrală „moale sau flască" (floppy mitral valve), valvă mitrală mixomatoasă, sindrom Barlow, sindromul cuspidelor redundante, sindromul clicului mezosistolic, sindromul valvei mitrale balonizate ș.a.

PVM poate fi: a) primar (idiopatic), cel mai frecvent, sau b) asociat cu alte anomalii ca tulburările ereditare ale țesutului conjunctiv (sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Stickler, osteogenesis imperfecta, sindrom Turner, sindrom Noonan), boala polichistică renală, malformații congenitale de cord, distrofia musculară etc.

Deși preponderent congenital, PCM se poate evidenția abia în adolescență sau la vârsta adultă și apare a fi secundar unui țesut mitral excesiv dezvoltat sau cu o structură anormală.

În PVM valva proemină („prolapsează") în AS (depășind planul inelului mitralei), deplasându-se posterior sau superior în cursul sistolei ventriculare (ca o „paraşută" sau o „pânză de corabie umflată de vânt"). Această deplasare determină clicul (clacmentul) sistolic, care este „pecetea" acestei entități. În evoluție poate apărea insuficiența mitrală.

PVM se întâlnește cel mai frecvent la fete, de regulă peste vârsta de 8 ani, cu o constituție astenică, gracilă și asociat frecvent cu anomalii osoase toracice (scolioză, pectus excavatum, hiperlaxitate ligamentară, spate plat ș.a.). Anomalia mitrală poate fi transmisă ca o trăsătură autosomal dominantă, cu expresie variabilă, putând astfel afecta fratria.

Incidența PVM este estimată între 2-20% dintre copii (incidența maximă se notează la adolescente cu constituția descrisă).

Clinic

- marea majoritate a cazurilor sunt asimptomatice;
- în cele simptomatice se notează: dureri toracice, palpitații, amețeli (nu este însă cert că aceste simptome sunt mai frecvente la acești copii decât la populația generală). Durerea toracică intensă este foarte rară, ca și intoleranța la efort, iar aritmiile semnificative sunt neobișnuite.

Semnele dominante sunt cele auscultatorii, esențial pentru diagnostic fiind clicul (cu sau fără suflu sistolic), ce se aude doar în poziție verticală sau poziția de „rugăciune mahomedană". Comparativ cu adultul, clicul sistolic la copil este mai degrabă mezosistolic decât telesistolic. Localizat, de regulă, la vârf, clicul poate fi perceput (ca și suflul) pe marginea stângă a sternului sau, ocazional, pantoracic.

Asocierea insuficienței mitrale se manifestă printr-un suflu relativ atipic (mezosistolic, urmând clicului și iradiind mai mult către stern

decât în axila stângă). Rareori coexistă un suflu diastolic de stenoză mitrală (constituită sau funcțională). Ocazional se descrie un zgomot „de claxon" sistolic.

Tablou paraclinic

- *radiografia toracică* arată de obicei un aspect normal (de aceea nu este efectuată de rutină). Asocierea unei insuficiențe mitrale semnificative poate evidenția un AS mărit (vizibil mai ales în proiecție laterală);
- *ECG* are, aproape totdeauna, aspect normal. Ocazional s-au raportat anomalii ale undei T (bifazică, turtită ori inversată), mai ales în derivațiile D II-D III, aVF și V6. Aceste anomalii pot varia, în diferite momente, la același copil;
- *echocardiografia* – în modul M evidențiază deplasarea posterioară (mezo- sau telesistolică) semnificativă a uneia dintre cuspidele mitrale. Uneori se notează prolapsul pansistolic al ambelor cuspide. Aceste modificări se vor interpreta cu precauție deoarece un prolaps minim poate reprezenta o variantă normală. În plus, există numeroase aspecte fals pozitive (datorate imaginilor multiple ale cuspidelor sau prezenței unor deplasări posterioare nesemnificative, ca durată și amplitudine, ale cuspidelor) sau fals negative (mai ales când echografia se efectuează în poziția de decubit). Când tabloul clinic este tipic pentru PVM izolat, echocardiografia poate evalua gradul de modificare mixomatoasă a aparatului valvular mitral;
- echocradiografia bidimensională arată deplasarea posterioară, sistolică, către AS atât a marginii libere, cât și a corpului cuspidelor mitrale;
- tehnicile DOPPLER evaluează prezența și severitatea regurgitației mitrale;
- la cazurile simptomatice poate fi necesară o înregistrare continuă (HOLTER).
- *cateterismul cardiac și angiografia* sunt foarte rar indicate.

Evoluție și prognostic. Evoluția naturală este în parte necunoscută, dar cei cca. 20 de ani de observație indică faptul că PVM la copil este în mare măsură benign, apărând ca o variantă comună a normalului la copiii slabi, cu constituție astenică (rezultat prezumtiv al alterării geometriei ventriculului stâng și a valvei mitrale).

PVM are un caracter evolutiv la copil. Adulții (mai frecvent bărbații) cu PVM au un risc crescut de complicații cardiovasculare (moarte subită, aritmii, accidente cerebro-vasculare, dilatație valvulară progresivă, insuficiență cardiacă), mai ales în prezența îngroșării și/sau a unui țesut cuspidian excesiv.

Se notează un risc de a dezvolta endocardită infecțioasă subacută.

Tratament. De cele mai multe ori nu este indicată o terapie specifică, nici restricția activității fizice. Frecvența mare a PVM ușor (aspect ecocardiografic), în absența manifestărilor clinice sugerează – în aceste cazuri – că nu este vorba despre o entitate patologică. Ca atare, copilul și părinții acestuia vor fi reasigurați că nu necesită nici o recomandare terapeutică specială, nici investigații repetate (altfel, până la 15-20% din populația generală ar fi etichetată cu PVM ușor).

Propranololul poate fi eficient în rarele cazuri de dureri toracice intense.

Profilaxia endocarditei infecțioase subacute este indicată doar la cei cu insuficiență mitrală asociată, precum și în cazul intervențiilor chirurgicale sau stomatologice. O altă indicație a profilaxiei ar fi îngroșarea valvelor cu ≥ 5 mm (indiferent dacă aceasta este simptomatică sau nu).

Bibliografie selectivă

1. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: *Mitral valve prolapse and athletic competition of children and adolescents*. Pediatrics 95: 789, 1995.
2. ARFKEN, M.A. et al.: *Mitral valve prolapse. Associations with symptoms and anxiety*. Pediatrics; 85: 311, 1990.
3. BERNSTEIN, D.: *Mitral valve prolapse*. In „Nelson Textbook of Pediatrics" 16th Ed. W.B. Saunders Co., p. 1383, 2000.
5. BOUDOULAS, H. et al.: *Mitral valve prolapse*. In „Heart Disease in Infants, Children and Adolescent", 15th Ed. Moss and Adams (Edts.) Williams and Wilkins Co., p. 1063, 1995.
5. DIMITRIU, A.G.: *Prolapsul de valvă mitrală*. În „Pediatrie – Tratat Ed. a I-a" Ciofu, E.P., Ciofu, C (Edts). Editura Medicală, 2001.
6. WOLFE, R.R. et al.: *Mitral valve prolapse*. In „Current pediatric diagnosis and treatment" 14th Ed. HAY, W. W. et al (Edts.). Lange Medical Books/McGraw-Hill, p. 493, 1999.

8. APARATUL DIGESTIV

8.1. ANOREXIA (A. Stănescu)

Definiție

Anorexia este un simptom nespecific de natură complexă care poate apărea în contextul unei varietăți de tulburări digestive sau extradigestive și se definește *prin pierderea senzațiilor ce caracterizează apetitul*.

Termenul derivă din cuvintele grecești „an" = lipsă și „orexis" = apetit.

Absența apetitului nu se va confunda cu absența foamei. Apetitul este dorința de a mânca. Termenul derivă din cuvintele latine „ap" = spre și „petitus" = dorință.

Spre deosebire de *foame* și *sațietate* care sunt instincte primare, *apetitul* este un fenomen condiționat psihic, influențat de numeroși stimuli psihologici și culturali, în relație cu senzațiile generate de caracteristicile organoleptice ale alimentelor (gust, miros, aspect), de oră, precum și de locul și contextul prizei alimentare. Un subiect înfometat poate refuza alimente cu gust/miros/aspect dezagreabile sau proscrise religios și, invers, un subiect care a ingerat suficient de multe alimente cu dispariția senzației de foame și chiar cu senzație de sațietate poate ingera în continuare alimente ce îi stimulează apetitul, uneori până la apariția unor fenomene gastrointestinale neplăcute.

Anorexia se va diferenția de:

- *teama de alimente* – apare în legătură cu durerea sau disconfortul abdominal determinate de ingestia alimentelor;
- *sațietatea precoce* – apetit satisfăcut de o cantitate mică de alimente, care apare prin dizabilitatea stomacului de a se dilata sau de a se goli ritmic.

Cauzele anorexiei

- *boli digestive*:
  - boala celiacă;
  - inflamații, ulcerații (gastrite cronice, boală ulceroasă, boala Chron);
  - hepatite cronice, ciroza hepatică;
- *boli metabolice*: – acidocetoza diabetică;
- *boli endocrine*: hipopituitarism, insuficiență corticosuprarenaliană;
- *boli hematologice*: leucoze, anemii severe;
- *boli ale sistemului nervos*: depresii, psihoze, tumori hipotalamice, malformații vasculare;
- *infecții acute/cronice* (tuberculoza);

- *toxice*: – exogene (alcool, fumat, toxice industriale);
  – endogene (uremia, amonemia, toxemie intestinală);
- *medicamente*: amfetamina, digitala;
- *idiopatică*: din cadrul tulburării de alimentație numită *anorexia nervosa*.

Din punct de vedere *evolutiv*, anorexia poate fi de scurtă durată (infecții, intoxicații) sau persistentă.

Mecanismele reglării apetitului, foamei și sațietății implicate în comportamentul alimentar sunt foarte complexe și insuficient cunoscute; antrenează sistemul nervos, tractul gastrointestinal, căile metabolice, endocrine.

Stimulii pornesc de la nivel vizual, cavitatea bucală, orofaringian, stomac, intestin. În sistemul de reglare a actului alimentar se disting două „arii de control" coordonate prin neurotransmițători.

Sistemul periferic al sațietății cuprinde peptidele ce se eliberează în timpul pasajului alimentelor prin tubul digestiv: CCK, bombezina, somatostatina, glucagon, calcitonina.

Sistemul central de dirijare a alimentării cuprinde centrul sațietății (în hipotalamusul ventromedial) și centrul foamei (în hipotalamusul lateral). Aceștia primesc atât semne umorale de la nivel intestinal, precum și influențe modulatoare prin monoamine de diferite tipuri. Efectul substanțelor implicate în reglarea comportamentului alimentar este cunoscut în grade variabile și reprezintă obiectul a numeroase studii.

Astfel, se știe că noradrenalina și agoniștii receptorilor serotoninergici cresc ingestia de alimente. Concentrații moderate de dopamină ar stimula alimentarea, în vreme ce concentrații mari ar determina inhibiție. Neuropeptidul Y este un important agent orexigen (mărește în principal ingestia de carbohidrați); eliberarea sa în centrii hipotalamici este redusă prin acțiunea agenților serotoninergici. Toate aceste mecanisme sunt modulate de cortex, cu mari influențe în modificarea comportamentului alimentar. Patogenia anorexiei este rezultatul unei adevărate „lupte" între forțe opozante, aflate în permanentă dinamică și influențate de o diversitate mare de factori. Consecințele anorexiei persistente sunt deficitul caloric și nutritiv care generează malnutriția protein-calorică.

Tratament

Anorexia nu are tratament specific. Se remite prin îndepărtarea cauzei. Există unii agenți orexigeni cu oarecare valoare în ameliorarea apetitului, utilizați în afecțiuni maligne. În stările depresive, ameliorarea apetitului se poate obține prin antidepresanți. În afecțiunile gastrointestinale, terapia de supresie a procesului inflamator și terapia pentru vindecarea ulcerațiilor ameliorează/redobândește apetitul (boala Chron, ulcerul gastro-duodenal).

Anorexia nervoasă

A fost descrisă prima oară în anul 1868 de William Gull. Reprezintă una din modificările comportamentului alimentar. Este o entitate clinică cu *patogenie* insuficient cunoscută, fiind unanim considerată ca o dereglare corticohipotalamică ce apare sub influența combinată a factorilor genetici, neurochimici, psiho-socio-culturali.

Incidența a crescut în ultimele două decade. Se estimează că 1/100 fete cu vârsta între 16-18 ani au anorexie nervoasă. Modificările comportamentului alimentar par a se agrega în familii, sugerând prezența unui model familial. Este dificil de apreciat prevalența reală a bolii deoarece numeroase persoane cu această stare neagă simptomele bolii. Cei care dezvoltă anorexie nervoasă au deseori anumite particularități psihologice: egocentrism, idei bizare, tendință la perfecționism, depresie, anxietate, tulburări de afectivitate.

Debutul, de obicei în adolescență, urmează tipic unei perioade de dietă restrictivă; totuși, doar o minoritate dintre cei care recurg la diete dezvoltă astfel de tulburări de alimentație. Acestea presupun mai multe aspecte: unele legate de alimentație și greutate, și unele implicând relația bolnavului cu sine și cu ceilalți. Refuzul mâncării este urmarea unei viziuni eronate asupra greutății ideale, cu admirație pentru tipul constituțional slab.

Cel mai frecvent apare între 14-18 ani (raportul fete:băieți = 10:1), însă anorexia nervoasă a fost descrisă și la sugari, în special în perioada diversificării.

Diagnosticul de anorexie nervoasă – se realizează prin criteriile DMS IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders):

1. teama accentuată de a deveni obez, care nu diminuă o dată cu progresia scăderii ponderale;
2. percepție eronată a greutății, dimensiunii și formei corpului (se plâng că „sunt grase" sau că o parte a corpului este „atât de grasă"), chiar dacă greutatea corpului este evident sub normal;
3. refuzul de a menține greutatea corporală peste limita minimă pentru vârstă și talie;
4. la fete, absența a cel puțin 3 cicluri menstruale (amenoree primară sau secundară).

De obicei, desfășoară o activitate fizică excesivă în condiții de inaniție aparentă, neagă senzația de foame; au deseori o preocupare deosebită pentru prepararea alimentelor și obiceiuri alimentare uneori bizare.

Există două „modele" ale comportamentului alimentar în anorexia nervoasă:

- tipul restrictiv- limitează sever conținutul de carbohidrați și lipide al alimentelor;
- tipul bulimic – mănâncă, apoi elimină ce au mâncat prin vărsături provocate sau purgative;

Examen fizic:

- hipotrofie ponderală în grade variabile în funcție de momentul evolutiv;
- semne și simptome secundare înfometării;
- piele uscată, deseori se observă lanugo; se vor observa atent distribuția pilozității corporale, gradul de emaciere, semnele de deficiență vitaminică, starea circulației periferice;
- sensibilitate la frig, hipotermie;
- țesut musculoadipos diminuat uneori până la caşexie;
- bradicardie, tensiune arterială scăzută;
- constipație;
- amenoree;
- uneori esofagită prin vărsături.

Consecințe ale anorexiei

Anorexia se asociază cu modificări metabolice, tulburări în aproape toate organele, uneori fiind greu de stabilit care sunt primare și care sunt consecința malnutriției. În organele foarte active metabolic (mușchi, aparat digestiv) apar modificări structurale și funcționale într-o primă etapă a inaniției.

- Epiteliul de absorbție al mucoasei intestinale cu un ritm de înnoire foarte rapid – 48-72 ore este primul afectat, apărând malnutriție prin malabsorbție. Urmează deficitul de enzime pancreatice, poluare bacteriană a intestinului subțire prin tulburări grave de motilitate, steatoză hepatică și scăderea producției de acizi biliari cu tulburări de digestie și absorbție, și starea de malnutriție cu apariția sindromului biologic carențial: hipoproteinemie, hipoglicemie, anemie hipocromă microcitară/ macrocitară.
- Tulburări metabolice „de răspuns" la diminuarea aportului: gluconeogeneza în ficat și mușchi, dehidrogenearea acizilor grași din țesutul adipos cu diminuarea țesutului adipos și a masei musculare diuretice, ingestia unei cantități crescute de apă: hipopotasemie, alcaloză hipocloremică, modificări ale calcemiei, magneziemiei, fosfatemiei.
- Tulburări de termoreglare, mai ales hipotermie.
- Tulburări ale axului hipotalamo-hipofizar ce se exprimă prin:
  - amenoree – aceasta poate reprezenta un deficit primar hipotalamic și nu o consecință a pierderii ponderale – se va face diagnosticul diferențial cu insuficiență hipofizară;
  - creșterea secreției de cortizol, pierderea variațiilor diurne ale secreției cortizolice și eșecul supresiei prin dexametazonă;
  - secreția de STH este anormal crescută, iar somatomedina C este scăzută;
  - secreție normală de TSH cu tiroxina și triiodotironina scăzute;
  - uneori secreție inadecvată de ADH.
- Tulburări SNC: scăderea atenției și capacității de concentrare.

Diagnosticul diferențial se face cu afecțiunile ce asociază scădere ponderală, amenoree, simptome gastrointestinale (diaree, dureri abdominale, constipație): malignități, tuberculoză, sindrom de malabsorbție, boală inflamatorie intestinală, diabet zaharat, hipertiroidism, hipopituitarism.

Evoluție și prognostic

Singurul factor stabilit ca având valoare prognostică este vechimea afecțiunii în momentul prezentării. Se spune adesea că debutul la vârstă mai mare este asociat cu prognostic nefavorabil.

Mortalitatea este apreciată la 10%, de obicei cauzată de tulburări electrolitice severe, aritmii cardiace, insuficiență cardiacă congestivă în fază de recuperare (prin rehidatare și realimentare rapidă). Asigurarea unui ritm de creștere limitat la 0,2-0,4 kg/zi evită această complicație.

Tratamentul va fi individualizat.

Terapia nutrițională – folosirea instrumentelor nutriționale în tratamentul unor afecțiuni (American Dietetic Association). Aceasta include:

- evaluarea statusului nutrițional al pacientului;
- tratament: stabilirea unei diete, consiliere, eventual folosirea suplimentelor nutriționale.

Terapia nutrițională constă în *două etape: educațională și experimentală*.

– *Etapa educațională* are ca scop „instruirea" bolnavului prin oferirea unor informații ce îi vor permite să facă schimbări în etapa experimentală. *Obiective*:

1. organizarea informațiilor;
2. stabilirea unei relații adecvate între nutriționist și persoana afectată;
3. definirea și discutarea principiilor de alimentare și a conceptiei de alimente, nutriția și intervenția lor în reglarea greutății;
4. prezentarea tipurilor de manifestare a foamei, de ingestie și a totalului caloric al unei persoane în faza de recuperare a unei tulburări de alimentație;
5. educarea familiei.

– *Etapa experimentală* – acum se realizează modificările în comportamentul alimentar și în aprecierea greutății corporale. *Obiective*:

1. separarea problemelor emoționale și psihice de noțiunea de alimente,
2. schimbarea comportamentului alimentar într-o manieră secvențială până la normalizarea acestuia (individualizarea obligatorie a programului urmat!). Propria monitorizare poate fi eficientă în unele cazuri: pacientul își apreciază progresele, identifică problemele, ceea ce îi ajută să-și mențină un sentiment de control personal și de implicare în aceste schimbări. Cele mai folosite tehnici de autocontrol sunt: ținerea unor evidențe personale ale

ingestiei alimentare zilnice, ale frecvenței și cantității de laxative folosite, ale episoadelor de vărsături, realizarea unei curbe ponderale;

3. variațiile greutății nu vor fi prea rapide;
4. învățarea menținerii unei greutăți adecvate fără a recurge la un comportament alimentar anormal;
5. înlăturarea sentimentului de disconfort în cazul unor evenimente sociale care implică alimentare.

Toate obiectivele acestor etape nu vor fi atinse fără intervenția unei echipe (nutriționist, medic, psiholog, fizokinetoterapuet).

Este unanim acceptată necesitatea unei echipe multidisciplinare în abordarea unui caz de anorexie nervoasă.

Spitalizarea va fi decisă prin aprecierea factorilor medicali, psihiatrici, incluzând:

- gradul de malnutriție, indexul masei corporale (greutate/înălțime), viteza pierderii în greutate, severitatea tulburărilor metabolice, eventualele disfuncții cardiace, apariția sincopelor, a retardului psihomotor, prezența și severitatea depresiei, riscul de suicid, lipsa de răspuns a pacientului (încă echilibrat, dar cu risc de evoluție nefavorabilă), lipsa de colaborare a familiei. Se consideră că pacienții cu greutate < 20% (sub media pentru înălțime) și cei cu instabilitate psihică necesită spitalizare. Metodele de intervenție nutrițională de tipul sondă nazogastrică, nutriție parenterală, prezintă riscuri medicale și psihologie și sunt indicate doar în cazurile cu denutriție amenințătoare de viață.

Bibliografie selectivă

1. J. EDWARD BENK – *Anorexia, Sitophosia and Early Satiety*. In: Hanbrich S.W., Schaffner F., Berk J.E. (eds.) – Bockus Gastroenterology, vol. 2, p. 49-54, Saunder W.B. CO, Philadelphia, 1995.
2. FORBES D. et al. – *Gastrointestinal symptoms in adolescent eating disorders*. – J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. –2000; vol. 31, suppl. 2, s. 30.
3. IRIS F. LITT – *Anorexia nervosa and bulimia*. In: Behrman R. E., Kliegman R.M., Jenson H.B. (eds.) – Nelson Textbook of Pediatrics, p. 562-564, Saunders W, B. CO, 2000.
4. GEORMĂNEANU M. – *Anorexia*. In: Georműneanu M. (ed.) – Tratat de pediatrie, vol. 2, p. 106-202, Ed. Medicală, Bucureşti, 1984.
5. LENCU M. – *Anorexia şi scăderea în greutate*. In: Grigorescu M., Paşcu O. (eds.) – Tratat de Gastroenterologie Clinică, vol. 1, p. 17, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1996.
6. STROBER M., FREEMAN R., LANPERT C., DIAMOND J., KAYE W., Am J Psychiatry, 2000; 157: 393-401.

7. GELDER M., GATH D., MAYOU R., MARINESCU V. (trad.) – *Anorexia nervosa*. In: Tratat de Psihiatrie Oxford, p. 343-349, Asociația psihiatrilor liberi din România, Geneva Initiative Publishers (ed.), 1994.
8. American Dietetic Association – *Nutrition intervention in the treatment of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge eating* – In: J. Am Diet. Assoc. 1994; 94: 902-907.

8.2. VĂRSĂTURILE (A. Stănescu)

Vărsătura se produce prin creşterea presiunii intragastrice ca urmare a contracției peretelui abdominal, coborârea diafragmului, închiderea pilorului şi a glotei.

Centrul medular al vomei primeşte stimuli de la nivelul viscerelor abdominale, peritoneu, tractul genitourinar, faringe, urechea internă, inimă, zona chemoreceptoare (sensibilă la tulburări metabolice, medicamente – digoxina).

N.B. Regurgitația:
- se poate confunda cu vărsătura;
- reprezintă refluxul conținutului gastric în esofag şi gură;
- poate fi urmarea unei tulburări esofagiene sau neurologice;
- se poate întâlni şi la sugarul sănătos.

Vărsăturile pot fi de cauză organică sau funcțională.

1. Cauze organice – sunt numeroase; vărsături pot apărea atât în afecțiuni digestive, cât şi extradigestive.

• La nou-născut

a. afecțiuni digestive:
- reflux gastroesofagian;
- anomalii obstructive: stenoza intestinală, atrezia intestinală, dop de meconiu, ileus meconial, imperforație anală;
- boala Hirschprung;
- hernie diafragmatică;
- enterita necrozantă;
- alergie la laptele de vacă.

b. afecțiuni extradigestive:
- neurologice: hidrocefalie, edem cerebral;
- renale: obstrucție, insuficiență;
- infecție: sepsis, meningită;
- metabolice: hiperplazie congenitală de suprarenală, boli congenitale metabolice.

• La sugar:

a. afecțiuni digestive:
- reflux gastroesofagian;
- gastroenterite infecțioase;
- intoleranțe alimentare;
- obstrucție: stenoza pilorică, atrezii, stenoză intestinală congenitală, malrotație, invaginație;

- hernie incarcerată;
- boala Hirschprung;
- peritonită, apendicită, diverticul Meckel, ileus paralitic;
- hepatită.

b. afecțiuni extradigestive:
- neurologice: hidrocefalie, edem cerebral, tumoră cerebrală;
- renale: obstrucție, insuficiență renală;
- infecție: sepsis, meningită, infecție de tract urinar, infecție pulmonară (tuse emetizantă), otită medie, hepatită, tuse;
- metabolice: galactozemie, insuficiență suprarenaliană;
- medicamentoasă – supradozare de: digitală, teofilină.

• La copil:

a. afecțiuni digestive:
- reflux gastroesofagian;
- gastroenterită;
- obstrucție: strictură esofagiană, malrotație, corp străin, invaginație, stenoze, bride;
- boala Hirschprung;
- boala ulceroasă;
- peritonită, apendicită, hernie inghinală strangulată;
- pancreatită, hepatită, chist de coledoc, litiază biliară, colecistită.

b. afecțiuni extradigestive:
- neurologice: tumoră cerebrală, migrenă, „rău de mişcare" – vărsături labirintice/vestibulare;
- renale: obstrucție, insuficiență;
- infecție: sepsis, meningită, infecție de tract urinar, hepatită, tuse;
- metabolice: cetoacidoza diabetică, insuficiență suprarenaliană;
- medicamentoasă – supradozare de: digitală, teofilină;
- sarcină, chist de ovar tensionat;
- psihogene (psihoze, encefalopatie).

La orice vârstă, în caz de vărsături trebuie luate în considerare intoxicațiile!

2. Vărsături funcționale – diagnosticul de face după excluderea cauzelor prezentate mai sus. Patogenia vărsăturilor funcționale este necunoscută; se discută factorul genetic (predispoziție familială), factorii alimentari (excesul de lichide şi/sau de grăsimi – care destind rapid sau încetinesc evacuarea stomacului), factori psihogeni (stresul familial şi/sau şcolar).

Diagnosticul vărsăturilor

Etapele de diagnostic în vărsături sunt:

1. Date anamnestice:
- vârstă, sex, istoric familial medical, evoluția sarcinii, evenimente la naştere;
- debutul vărsăturilor: când (sunt sau nu corelate cu alimentația), de câte ori, în jet;

- aspectul vărsăturilor: culoare, miros, conținut (bilios, sanguinolent, cu/fără alimente digerate/nedigerate);
- febră, cefalee;
- asocieri cu alte semne digestive (distensie și/sau dureri abdominale, constipație, diaree, melenă, rectoragii) sau nespecifice (febră, cefalee);
- copil anterior sănătos sau eventuale afecțiuni concomitente: ORL, pulmonare, urinare, neurologice;
- alimentație corectă;
- medicamente;
- traumatism;
- sarcină.

2. Examen fizic:

Se va evalua starea de hidratare. Vărsăturile pot determina deshidratare amenințătoare de viață!

a. *deshidratare extracelulară*: fontanela anterioară deprimată, hipotonie de globi oculari, pliu cutanat persistent, oligurie;
b. *deshidratare intracelulară*: sete, tegumente uscate, tulburări de conștiență, convulsii.

Ulterior se va trece la examenul pe aparate și sisteme, care poate oferi diferite date patologice în contextul bolii subiacente.

- stare generală afectată, febră, paloare – rash cutanat, adenopatie, artrită;
- semne ale unei infecții respiratorii inferioare și/sau superioare;
- abdomen destins, mase abdominale palpabile, hepatomegalie, splenomegalie;
- fotofobie, tulburări vizuale, semne de iritație meningeală, convulsii generalizate sau focale, ataxie, iritabilitate, letargie.

3. Investigații:

a. Laborator:

- hemogramă, ionogramă, măsurarea gazelor sanguine, hemocultură;
- transaminaze, amilaze;
- sumar de urină, uree, creatinină, urocultură;
- manometrie, pH-metrie, ECG, EEG;
- examen oftalmologic (FO).

b. Imagistice:

- examen radiologic cu substanță de contrast pentru evaluarea procesului de înghițire și studiul integrității/funcționalității tractului gastrointestinal;
- echografie abdominală;
- endoscopie digestivă;
- tomografie computerizată pentru anomalii la nivel SNC sau abdominal.

***Situații clinice mai frecvent întâlnite*:**

- *Infecții/inflamații*:

A. Digestive

a. gastroenterită acută: *vărsături*, diaree, greață, febră, posibil scaun cu mucus/puroi/sânge; grad variabil de deshidratare;
b. hepatita: *vărsături*, grad variabil de afectare a stării generale, hipocondru drept dureros spontan și/sau la palpare, posibil icter;
c. peritonită (apendicită, diverticulită, colecistită, pancreatită): *vărsături*, stare generală afectată, durere abdominală difuză, ileus, apărare musculară la palpate;
d. esofagită/gastrită: *vărsături*, durere epigastrică sau substernală, reflux gastro-esofagian.

B. Extradigestive

a. otita medie: *vărsături*, otalgie, febră, rinoree;
b. cistită, peritonită: *vărsături*, disurie, polakiurie, posibil febră;
c. meningită: *vărsături*, stare generală afectată, semne de iritație menigeală, fotofobie, febră, convulsii.

- Congenitale

a. stenoză hipertrofică de pilor: *vărsături*, apărute frecvent la un băiat în prima lună de viață, după un interval liber (≥ două săptămâni), tumoră palpabilă în hipocondrul drept, undă peristaltică gastrică, curbă ponderală nesatisfăcătoare;
b. intestinale (malrotație, volvulus, invaginație, stenoză parțială sau completă): *vărsături* apărute la un nouă-născut sau sugar, obstrucție la nivel proximal de ampula lui Vater – distensie epigastrică sau în hipocondrul stâng, și undă peristaltică gastrică; dacă este distal în ampula lui Vater, vărsăturile vor fi bilioase și distensia generalizată;
c. hidrocefalie: *vărsături*, perimetru cranian mare, iritabilitate, cefalee, fontanela bombează, suturi dehiscente, privire în „apus de soare".

- Traumatism

- contuzii: hematom subdural, hematom epidural, hemoragie subarahnoidiană: *vărsături*, semne de hipertensiunea intracraniană, posibil manifestări focale și alterarea statusului mental, convulsii.

- Endocrine/Metabolice

- acidoză metabolică (vezi diabet zaharat): *vărsături*, respirație acidotică;
- boli de metabolism: *vărsături*, deteriorare progresivă, curba de creștere nesatisfăctoare, cu dezvoltare întârziată;
- insuficiență suprarenaliană: *vărsături*, greață, slăbiciune, fatigabilitate, deshidratare.

- Cauze diverse:

- acalazie: *vărsături* cu alimente nedigerate, regurgitații, creștere normală;

- intoxicații: *vărsături*, prin iritație locală a esofagului și stomacului, efect central;
- migrenă: *vărsături*, cefalee unilaterală, aură;
- epilepsie: *vărsături*, aură, convulsii;
- sarcină: *vărsături*, greață cu disconfort în primul trimestru;
- tulburări de personalitate: *vărsături*, episoade de anxietate;
- hipertermie: *vărsături*, posibil status mental alterat, deshidratare.

Tratament

1. Evaluarea și corectarea balanței hidroelectrolitice.
2. Vărsăturile generate de afecțiuni organice, metabolice, intoxicații, tulburări psihice, necesită tratament specific.
3. Vărsăturile funcționale se tratează, în principal, prin corectarea regimului de viață și alimentar. Se vor încuraja exercițiul fizic, programul în aer liber, alimentația cu orar și conținut adecvat vârstei.

Tratamentul medicamentos: antiemetice (metoclopramid, emetiral), neuroleptice (plegomazin), antidepresive triciclice (amitriptilina), au eficacitate incertă. Pot fi utilizate în vărsăturile incoercibile pe o perioadă limitată de timp, întrucât au efecte secundare.

N.B. Prokineticele antiemtice (de tipul metoclopramidului) sunt contraindicate în afecțiunile ce opresc tranzitul gastrointestinal prin obstrucție sau prin afectarea neuromusculară a tubului digestiv și sunt de evitat în restul cazurilor (pot provoca intoxicații chiar la doza terapeutică).

Bibliografie selectivă

1. ACHORD J.L.: *Nausea and Vomiting*. In Hanbrich S. W., Schaffner F., Berk J. E.(eds.) – Bockus Gastroenterology, vol. 2, p. 41-49, Saunders W. B. Co. Philadelphia, 1995.
2. BARKIN, D.: *Vomiting*. In Barkin R. M. (ed) – Problem Oriented Pediatric Diagnosis, p. 112-119, Little, Brown, CO Boston, 1990.
3. IORDĂCHESCU FLOREA – *Vărsăturile persistente*. În Pediatrie, vol. II, p. 774-788. Ed. Național, 1998.
4. CIOFU, P. E., CIOFU, C: Vărsăturile. În: Esențialul în pediatrie. p. 293-298, Ed. Medicală Amaltea, 1997.
5. POPESCU, V (sub red.): *Vărsăturile*. În: Popescu V., Dragomir D., Arion C. (eds.) – Algoritm diagnostic și terapeutic în pediatrie. p. 237-302, Ed. Medicală Amaltea, București, 1999.
6. ULSHEN M. – *Vomiting*. In: Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H. B. (eds.) – Nelson Textbook of Pediatrics, p. 1103-1104, Saunders W. B. CO. 2000.

8.3. CONSTIPAȚIA (A. Stănescu)

Definiție

Reprezintă creșterea consistenței scaunelor și/sau scăderea frecvenței eliminării lor (mai puține 3 scaune într-o săptămână). Poate fi acută sau cronică.

În cele mai multe cazuri, constipația este o tulburare funcțională; mai rar reprezintă manifestarea unei boli organice.

Etiopatogenie

1. Constipația funcțională

Patogenia este insuficient cunoscută. S-au demonstrat anomalii ale motilității intestinale, probabil induse genetic (predispoziție familială).

a. Factorii favorizanți:

- *sex*: mai frecventă la fete;
- *alimentari*: exces de proteine, deficit de fibre;
- *psihologici*:
  - constipația consecutivă unei defecații dureroase;
  - reținere în a folosi toaletele cu care copilul nu este obișnuit;
  - stresul familial (conflicte, deces) și/sau școlar;
- *de tip comportamental*: depresiv, anxios, introvertit;
- *igiena defecației*: orar neregulat, mai ales în perioada de instalare a controlului sfincterian.

Deseori constipația funcțională apare ca o manifestare a sindromului de colon iritabil, asociindu-se cu durere abdominală și, uneori, în alternanță cu diaree.

b. Cauze specifice:

- *leziuni structurale*:
  - fisuri și/sau stricturi anale, anus ectopic, proctită inflamatorie, hemoroizi, intestin cu lumen îngustat (stenoză intestinală, invaginație, leziuni extrinseci);
- *afecțiuni cerebrale*:
  - paralizia cerebrală,
  - afecțiuni ale măduvei spinării;
  - afecțiuni ale musculaturii netede;
  - boala Hirschprung;
  - neuropatia vegetativă din diabetul zaharat complicat;
- *boli de colagen*:
  - sclerodermie, dermatomiozită, lupus eritematos sistemic;
- *medicamente*:
  - în special opiacee și anticolinergice;
  - se poate întâlni în abuz de laxative (prin distrugerea plexurilor intramurale);
  - mai rar diuretice, sulfat feros, antiacide ce conțin calciu și aluminiu, fenotiazine, antihipertensive;

- *tulburări metabolice*:
  - hipotiroidism, hipercalcemie, hipopotasemie, uremie;
  - sarcină;
- *toxice*:
  - mai ales intoxicația cu plumb;
- *infecții*:
  - *Clostridium botulinum* la sugari;
- *tulburări psihice majore*: psihoze, encefalopatii cronice.

Manifestări clinice

N.B. – anamneza este în general dificilă; chiar un orar regulat al scaunelor nu exclude constipația în condițiile unei evacuări incomplete; se va insista pe caracterul individual, obișnuit, al tranzitului intestinal și, mai ales, al scaunelor.

Simptomele asociate:

- durere, distensie abdominală cu meteorism;
- *ocazional* – apetit diminuat, sângerări rectale prin fisuri anale mecanice secundare constipației, enurezis, istoric de infecție urinară;
- *rareori* – prolaps rectal în timpul defecației;
- encoprezis (pierderea involuntară de fecale) se poate asocia constipației cronice și se poate confunda cu diareea (se pierd mici cantități de scaun lichid prin „prea-plin").

Examen fizic

- uneori se palpează mase fecale (fecaloame);
- examenul zonei perianale pentru anomalii congenitale sau dobândite, chiar traumă;
- tușeu rectal pentru evaluarea tonusului sfincterian și estimarea prezenței de materii fecale în ampula rectală.

Investigații

Set minim de investigații: hemogramă, VSH, examene biochimice de rutină (calcemie, glicemie, transaminaze, uree), examen sumar de urină, coprocitogramă, coprocultură, coproparazitologic, test pentru hemoragii oculte; echografia abdominală.

Istoric, examen clinic și investigații fără argumente pentru o cauză organică, alături de un răspuns bun la tratamentul empiric (standard), susțin diagnosticul de constipație funcțională.

„Semne de alarmă" ce indică o cauză organică: apariția sau agravarea în episod acut, scăderea în greutatea, rectoragii sau eliminarea abundentă de glere, examen fizic sau investigații „anormale", lipsa de răspuns la tratament sau recidivă după tratament corect.

Aceste cazuri pot necesita investigații de laborator și imagistice suplimentare (ionogramă, TSH, T_3, T_4, rectosigmoidoscopie, clismă baritată), uneori consult psihiatric.

Tratament

1. Constipația de cauză organică necesită tratament specific.
2. Constipația funcțională – tratamentul va fi individualizat.

a. La sugari, tratamentul se bazează pe măsuri dietetice; se va evita excesul de lapte de vacă sau de formule cu proteine din lapte de vacă; la cei cu alimentație diversificată se va evita excesul de proteine, se vor administra cereale bogate în fibre și sucuri de fructe (pere, mere, piersici, caise), se pot administra pe termen scurt sau intermitent supozitoare cu glicerină.

b. La copii se vor recomanda exercițiul fizic susținut (gimnastică medicală abdominală, înot) și dietă bogată în fibre alimentare; se vor administra uleiuri minerale și laxative blânde cum ar fi derivații de senna (mai rar laxative osmotice cum este lactuloza), acestea se folosesc până la regularizarea scaunelor (săptămâni, chiar luni); se vor elimina treptat și nu se vor recomanda copiilor cu retard mental și/sau reflux gastroesofagian – aspirația de ulei mineral poate determina pneumonie fatală!

c. La toate vârstele:

- clismele se vor folosi doar în cazurile cu constipație severă;
- psihoterapia copilului și/sau a familiei poate fi necesară pentru înlăturarea factorilor emoționali care determină „reținerea" voluntară și pentru corectarea atitudinii față de boală;
- tratamentul medicamentos va fi utilizat pe timp limitat:
  - Cisaprid – prokinetic de electie – cu acțiune pe întreg tubul digestiv;
  - Trimebutina – reglator al dismotilității gastrointestinale – util în cazurile de constipație din cadrul sindromului de colon iritabil (constipație alternând cu diaree).

Bibliografie selectivă

1. BARKIN, R. M.: *Constipation*. In Barkin R. M. (ed) – Problem Oriented Pediatric Diagnosis, p. 96-99, Little, Brown, CO Boston, 1990.
2. CARVALHO M. A., MAFFEI H. V. L.: *Colonic transit time in children with functional constipation ot toddler diarrhea*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr – 2000; vol. 31, suppl 2, s. 94-95.
3. DODGE J. A. – *Constipation and soiling*. In: Gracey M., Burke V. (eds.) – Pediatrics Gastroenterology and Hepatology, p. 886-887, Blackwell scientific publication, Oxford, 1993.
4. GEORMĂNEANU M. – *Constipația*. In: Tratat de pediatrie, vol. 2, p. 334-337, Ed. Medicală, Bucureşti, 1984.
5. PAUL H. DWORKIN – *Constipation*. In: Paul H. Dworkin (ed.) – Pediatrics-National Medical Series for Independent Study – 3rd edition, p. 337-339, Williams & Wilkins, 1996.

6. KOCH T. R. – *Constipation.* In: Hanbrich S. W., Schaffner F., Bork J. E.(eds.) – Bockus Gastroenterology, vol. 2, p. 102-113, Saunders W. B. CO. Philadelphia, 1995.
7. LAMAN D., STEFFEN R., WYLLIE R. – *Hirschprung disease in adolescents and early adulthood.* In: J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000; vol. 31, suppl 2, s. 97.
8. MIU N., MILITANU N., OLTEANU I. – *Constipația.* In: Miu N. (ed) – Trata de medicină a adolescentului, p. 287-293, Casa cărții de știință, Cluj-Napoca, 1999.
9. SOUDHEIMER J. M. – *Congenital aganglionic megacolon.* In: Hathaway W. E., Groothnis J. R., Hay W. W. Jr., Paisley J. W. (eds.) – Current Pediatric Diagnosis and Treatment, p. 547-548, Appleton and Lange, 1991.
10. WYLLIE R. – *Motility disorders and Hirschprung disease.* In: Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H.b. (eds.) – Nelson Textbook of Pediatrics, p. 1138-1139, Saunders W. B. CO, 2000.

BOALA HIRSCHPRUNG (A. Stănescu)

Definiție

Boala Hirschprung se caracterizează prin absența congenitală a celulelor ganglionare cu anomalie de dezvoltare a plexurilor mienteric și submucos (aganglionoză).

Anomalia se limitează la rect în majoritatea cazurilor, dar există și forme extinse la întreg colonul. Segmentul afectat se află în contracție permanentă, cu lumen îngustat și gol, fecalele și gazele se acumulează în segmentul proximal care se dilată (megacolon congenital). Conținutul colonic din amonte se elimină prin prea-plin sau prin clisme. Este cea mai frecventă cauză de obstrucție colonică la nou-născut. Se poate asocia cu: megavezică, criptorhidie, defect de sept interventricular, diverticul Meckel, trisomie 21.

Clinic

- *nou-născut și sugari*, în cele mai multe cazuri, boala debutează în prima lună de viață; meconiul se elimină cu întârziere, apar manifestări de ocluzie intestinală parțială sau completă. Primește greu alimentația, apar vărsăturile bilioase, uneori chiar fecaloide, distensie abdominală, scăderea în greutate, deshidratare; se poate manifesta prin constipație alternând cu diaree uneori sanguinolentă (în caz de enterocolită acută cu *Colistridium difficilem*, cu exsudație de proteine și consecutiv hipoproteinemie și edeme – complicație majoră).
- *la copil*: distensie abdominală persistentă, constipație refractară la tratament, eșecul creșterii, rar enterocolite cu diaree sanguinolentă; se poate manifesta doar cu encoprezis dacă

segmentul afectat se limitează la porțiunea inferioară a rectului și a sfincterului anal intern.

Diagnostic

- *tușeu rectal*: ampulă' rectală goală, îngustată, eventual masa fecală la extremitatea proximală;
- *radiografie abdominală simplă*: distensie gazoasă a intestinului proximal fără aer sau fecale în rect;
- *clismă baritală*:
  - modificarea bruscă de calibru între segmentul distal (anormal, îngustat) și segmentul proximal (normal, dilatat);
  - aspect de „dinți de ferăstrău" al segmentului aganglionar;
  - pliuri transverse paralele în colonul proximal dilatat;
  - întârziere în evacuarea bariului mai mult de 24 de ore;
- *manometria anorectală*: creștere importantă a presiunii sfincterului anal intern în condiții bazale, absența relaxări sfincterului anal la distenia cu balon a ampulei rectale; un răspuns normal la acest test exclude diagnosticul de megacolon congenital;
- *biopsia rectală*: stabilește diagnosticul de certitudine; fragmentul pentru biopsie se prelevează de la o distanță de cel puțin 1 cm deasupra liniei pectinee, prin aspirație (mucoasă și submucoasă) sau chirurgical (include stratul muscular): studiul fragmentului demonstrează lipsa celulelor ganglionare și hipertrofia trunchiurilor nervoase nemielinizate, cu creșterea acetilcolinesterazei (evidențiată prin tehnici de histochimie).

Diagnostic diferențial

Se va face cu:

- la nou-născut: sindromul de dop de meconiu, sindromul de colon stâng hipoplazic (mai frecvent la copiii mamelor diabetice), atrezie ileală cu microcolon – prin examen radiologic cu substanță de contrast;
- la copii: megacolon dobândit (mixedem, sclerodermie, mai rar psihoze), constipație idiopatică cronică – prin tușeu rectal la care se găsesc fecale în ampula rectală.

Tratament

- este chirurgical și se realizează în doi timpi: inițial colostomie, ulterior (la 6 luni – 1 an de viață) rezecție a segmentului aganglionic și anaostomază a colonului rămas cu regiunea anorectală; se va evita folosirea repetată a clismelor în încercarea de a temporiza intervenție chirurgicală;
- probleme postoperatorii: uneori se restabilește cu greu un orar regulat al defecației și pot apărea episoade de diaree alternând cu incontinență care, însă, se remit în timp.

8.4. HEMORAGIA DIGESTIVĂ (A. Stănescu)

Definiție

Hemoragia digestivă reprezintă pierdere de sânge de la nivelul tractului gastrointestinal. În funcție de sediul sângerării, hemoragia digestivă poate fi **superioară (HDS)** sau **inferioară (HDI)**, ligamentul lui Treitz fiind considerat limita anatomică între acestea.

Hemoragia digestivă se poate exterioriza sub formă de:

1. ***hematemeză*** – vărsătură cu sânge proaspăt (roşu) sau digerat (aspect de zaț de cafea);
2. ***melenă*** – scaun cu sânge digerat (aspect lucios, moale, negru „ca păcura");
3. ***hematochezie*** – scaun cu sânge proaspăt (roşu) sau parțial digerat (maroniu);
4. ***rectoragii*** – eliminare de sânge proaspăt pe cale anală (în general, fără eliminare de fecale).

N. B. Uneori, hemoragiile digestive nu se exteriorizează – ***hemoragii oculte***; pot proveni de la orice nivel al tubului digestiv (se evidențiază prin teste specifice).

Diagnosticul pozitiv şi diferențial al hemoragiei digestive se realizează răspunzând la următoarele întrebări:

1. ***Este hemoragie?***

Se va demonstra chimic prezența sângelui; se va face diagnosticul diferențial cu substanțele care mimează;

- sângele proaspăt (roşu): coloranți alimentari, sfeclă, unele antibiotice;
- melenă (negru): bismut, fier, spanac, afine, struguri.

2. ***Este hemoragie digestivă?***

- diagnostic diferențial cu: sânge matern înghițit (la nou-născut), epixtasis, hemoptizie, hemobilie, surse genito-urinare.

3. ***Este HDS sau HDI?***

- HDS se exteriorizează prin hematemeză şi/sau melenă, uneori hematochezie; HDI se exteriorizează prin hematochezie şi/sau rectoragii;
- *examenul scaunului* este deseori „cheia" algoritmului de diagnostic. Aspectul şi conținutul scaunului depinde de volumul şi rapiditatea sângerării, localizarea sursei, timpul cât a stat sângele în tractul gastrointestinal. Sângele acționează ca o substanță catarctică; prezența în cantitate mare în tractul intestinal va determina accelerarea tranzitului intestinal, exteriorizându-se prin eliminare de sânge nedigerat (roşu) sau hematochezie (maroniu);
- introducerea unei *sonde nazogastrice* va oferi informații atât asupra localizării sângerării (lipsa sângelui din aspirat sugerează sângerare distal de ligamentul Trietz), cât şi asupra volumului de sânge pierdut şi va permite eliminarea sângelui şi a cheagurilor formate; pentru depistarea hemoragiilor oculte se recurge la teste specifice de depistare (gastrocult şi/sau hemocult);

4. ***Care este afecțiunea care a determinat sângerarea?***

- prin corelarea datelor din istoric, examen fizic, laborator, paraclinic.

Istoric

- familial: diateze hemoragice sau afecțiuni gastrointestinale în familie;
- personal: cateterizare de vase ombilicale, enterită necrozantă în perioada de nou-născut, alimentație, ingestie de aspirină, preparate cu fier, bismut, alcool, agenți caustici, iritanți gastrici, intervenții chirurgicale, spitalizări, diateze hemoragice sau afecțiuni digestive deja diagnosticate (boală ulceroasă, afectare hepatică, boală inflamatorie intestinală);
- debut, tipul hemoragiei, frecvență, durată;
- asociere cu febră, vărsături, distensie/durere abdominală.

Examen fizic

Evaluarea statusului hemodinamic este primul gest în fața unui copil cu hemoragie digestivă; orice hemoragie digestivă va fi considerată la prezentare urgență medicală/medico-chirurgicală! Se vor evalua: tensiunea arterială, alura ventriculară, prezența pulsului periferic, timpul de reumplere capilară, starea de conştiență; creşterea pulsului cu > 20 bătăi/minut sau scăderea tensiunii arteriale cu > 10 mmHg la trecerea de la clinostatism la ortostatism sugerează pierdere de sânge semnificativă;

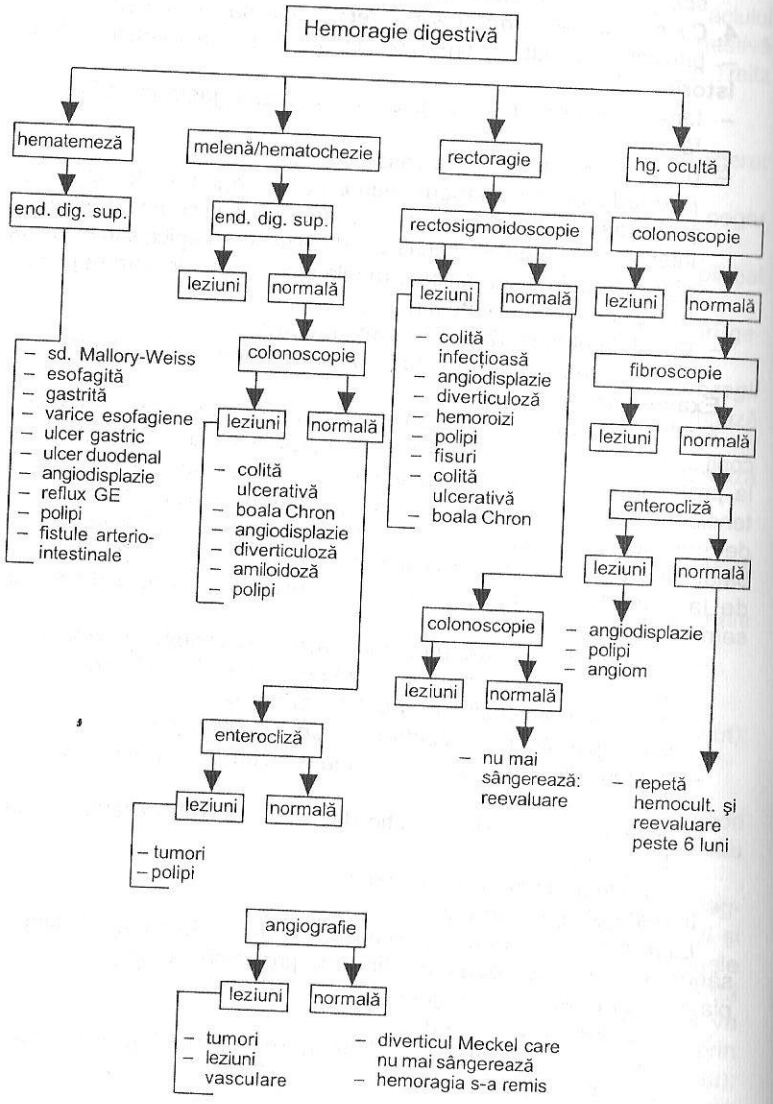
- examenul abdomenului: evaluarea zgomotelor abdominale, sensibilității la palpare, prezența semnelor de iritație peritoneală; evaluarea dimensiunilor ficatului şi splinei;
- examenul rectal (prezența de fisuri anale, polipi);
- prezența de hemangioame cutanate, eritem palmar, teleangiectazii, paloare, icter;
- examenul ORL (diagnostic diferențial cu sângerările din altă localizare);
- eventual examen ginecologic.

Investigații paraclinice

Laborator – hemograma completă, teste de hemostază, timp de sângerare, timp de coagulare, timp de protrombină, timp de tromboplastină parțială, grup sanguin şi Rh;

- ionogramă, proteinemie;
- examenul scaunului: coprocultura, coprocitograma, coproparazitologic;
- sumar de urină.

Imagistic:



Cauze de hemoragie digestivă întâlnite la diferite grupe de vârstă:

- *nou-născut*:
  - sânge matern înghițit;
  - boala hemoragică a nou-născutului;
  - esofagită, gastrită, ulcer peptic;
  - malformație vasculară;
  - duplicație intestinală;
  - fisuri anale;
  - diaree infecțioasă;
  - volvulus;
  - enterită necrozantă.
- *< 2 ani*:
  - esofagită, gastrită, boală ulceroasă;
  - sindrom Mallory-Weiss;
  - malformații vasculare;
  - duplicație intestinală;
  - sindrom de malabsorbție;
  - fisuri anale;
  - diaree infecțioasă;
  - alergie la proteinele laptelui;
  - diverticul Meckel;
  - polip;
  - varice esofagiene.
- *2-5 ani*:
  - diaree infecțioasă;
  - polip;
  - fisuri anale;
  - diverticul Meckel;
  - invaginație;
  - boală inflamatorie intestinală (colita ulcerativă, boala Crohn);
  - sindrom hemolitic-uremic;
  - purpura Henoch-Schönlein;
  - colita pseudomembranoasă;
  - malformație vasculară.
- *>5 ani*:
  - boală inflamatorie intestinală
  - diaree infecțioasă;
  - boală ulceroasă;
  - varice esofagiene;
  - polip;
  - hemoroizi;
  - malformație vasculară.

Tratament

Presupune mai multe aspecte: echilibrare hemodinamică, oprirea hemoragiei, tratamentul afecțiunii ce a determinat sângerarea.

a. Echilibrarea hemodinamică – prin:

1. *abord venos* (două linii venoase în caz de sângerare activă);
2. *fluide* (ser fiziologic – 10 ml/kg în bolus) –până la normalizarea volumului sanguin;
3. *sânge* (administrarea a 5 ml/kg va creşte Hb cu 1 şi Ht cu trei) – la Ht < 25% cu sângerare activă, la Ht < 30% pentru copii cu necesar mare de oxigen.
4. *masă trombocitară* (în caz de trombocite < 50 000/mm^3);
5. *plasmă proaspătă* (dacă este necesară o cantitate > 40 ml/kg).

b. Inhibarea acidității gastrice – Zantac (Ranitidină): 2-3 mg/kg/zi i.v., în 4 administrări.

c. acțiune vasoactivă – prin:

1. *Somatostatină* – produce o scădere a fluxului splanhnic prin inhibiția eliberării de peptide gastrointestinale (glucagon, peptide intestinale vasoactive, substanță P). *Octreoid* (analog sintetic de somatostatină) – a devenit agentul de elecție; există controverse asupra dozelor pediatrice ale acestor agenți.
2. *Vasopresina* – 0,3 u/kg în bolus, urmată de 0,2 u/1,73 m/minut. Doza se poate mări cu 0,1 u/1,73 m/minut la fiecare oră până la maxim 0,6 u/1,73 m/minut. Adesea se foloseşte în asociație şi nitroglicerină i.v. – 0,5-1 mg/kg/minut, eventual crescând progresiv (reduce efectele adverse ale vasopresinei şi rezistența din vena portă).

d. Vitamina K – dacă există istoric de afecțiune hepatică – 1mg/ vârstă în ani i.m./i.v.

e. Spălătura gastrică – în caz de HDS – se inseră sondă nazogastrică (cu orificii la partea distală a sondei); se verifică poziția sondei prin injectarea a 10 cm^3 de aer cu auscultația concomitentă a epigastrului; copilul este aşezat pe partea stângă; se introduce ser fiziologic – 30 ml (pentru sugari), 60 ml (pentru copii) (≈ 10 ml/kg); serul va fi la temperatura camerei, nu rece, putând produce hipotermie, coagulopatie; se aspiră după 2-3 minute; se repetă până când aspiratul este clar sau uşor rozat; nu se retrage tubul (pentru a permite reevaluarea sângerării).

f. Endoscopia intervențională – alături de valențele diagnostice, endoscopia se poate folosi şi ca mijloc de tratament în urgență pentru hemoragiile amenințătoare de viață (hemoragii care necesită transfuzii repetate frecvente, cu instabilitate hemodinamică ce nu se ameliorează la măsurile medicale). Se poate recurge la scleropatie sau ligatura varicelor esofagiene, iar în hemoragiile nonvariceale injecțiile hemostatice (adrenalină), electrocoagulare, fotocoagulare.

Bibliografie selectivă

1. BOGOCH A. – *Bleeding from the alimentary tract*, In: Hanbrich S. W., Schaffner F., Berk J.E. (eds.) – Bockus Gastroenterology, vol. 2, p. 61-87, Saunders W. B. CO, Philadelphia, 1995.
2. BARKIN, R.M., M.D, Mp. A: *Gastrointestinal Bleeding Hematemesis and Rectal Bleeding*. In Barkin R. M. (ed) – Problem Oriented Pediatric Diagnosis, p. 91-95, Little, Brown, CO Boston, 1990.
3. ERICA A. Kirch. (ed) – *Gastrointestinal bleeds*, In Pediatric Emergency Manual, Department of Pediatrics-San Antonio Uniformed Services HEC Pediatric Residency Lackland AFB, Texas.
4. CIOFU P. E., CIOFU C. – *Esențialul în pediatrie*, p. 298-299, Ed. Med. Almatea, Bucureşti, 1997.
5. HASSANEN B. M. et al. – *Endoscopic sclerotherapy versus band ligation treatment of bleeding esophageal varices in children with portal hypertension* – J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2000; vol. 31, suppl 2, s. 134.
6. PATRICE M., HEALEY M.D., EDWIN J. JACOBSON M.D. – *Gastrointestinal Bleeding*. In: Common Medial Diagnosis: An Algorithmic Approach – p. 42-46, W. B. Saunders Company, 1990.
7. ULSEN M. – *Gastrointestinal Hemorrage*, In: Behrman R. E., Kliegman R. M., Janson H.b. (eds.) – Nelson Textbook of Pediatrics, p. 1106,-7, Saunders W, B. CO, 2000.
8. MICHAEL A. BARONE M.D. – *Gastrointestinal hemorrage*, In: The Harriet Lane Handbook, p. 240-241, Mosby, 1996.
9. TREEM W.R., HYAMS J.S. – *Gastrointestinal hemorrage*, In: Dworkin P.H. (ed.) Padiatrics – 325-327, Williams & Wilkins, 1996.

8.5. ABDOMENUL CRONIC DUREROS (DURERILE ABDOMINALE RECURENTE) – CAUZE (A. Georgescu)

I. Cauze psihogene

II. Cauze (dis) funcționale (aerofagie, dispepsie funcțională, migrenă abdominală, sindromul colonului iritabil, constipații cronice funcționale, anorexia nervoasă, bulimia)

III. Cauze organice

1. AFECȚIUNI DIGESTIVE:

A. ALE TRACTULUI DIGESTIV :

- Esofagite (reflux gastro-esofagian)
- Hernia hiatală
- Gastrite (gastroduodenite) cronice
- Ulcer gastric şi duodenal
- Limfadenită mezenterică
- Malformații gastroduodenale (duplicație, malrotație, volvulus)
- Patologia diverticulului Meckel
- Apendicită (cronică / recurentă)

- Boli inflamatorii intestinale cronice
- Parazitoze (ascaris, giardia ş.a.)
- Polipoză intestinală
- Dolicocolon / megadolicocolon
- Tuberculoză intestinală
- Tumori abdominale

B. ALE FICATULUI, CĂILOR BILIARE ŞI PANCREASULUI
- Hepatite cronice
- Ciroză hepatică
- Litiază biliară
- Angiocolite şi colecistite cronice
- Hepatomegalie congestivă
- Malformaţii ale căilor biliare
- Chisturi – hepatice
  – de coledoc
- Afecţiuni pancreatice (pancreatite cronice, malformaţii congenitale, tumori, pseudochist pancreatic posttraumatic).

C. ALE PERITONEULUI ŞI MEZENTERULUI
- Aderenţe şi bride peritoneale
- Peritonita cronică
- Tuberculoza peritoneală
- Chisturi mezenterice

D. ALE SPLINEI :
- afecţiuni diverse (splenomegalii, perisplenite, tumori, chisturi).

2. *AFECŢIUNI DE VECINĂTATE*:

A. ALE PERETELUI ABDOMINAL (hernii inghinale sau ale linieialbe, traumatisme)

B. ALE COLOANEI VERTEBRALE ŞI BAZINULUI OSOS (traumatisme, osteomielită, tuberculoză, tulburări de statică vertebrală).

C. ALE APARATULUI RESPIRATOR (pleurezia diafragmatică, pleurodinia, supuraţii pleuropulmonare cronice).

3. *AFECŢIUNI EXTRADIGESTIVE*

A. AFECŢIUNI ALE APARATULUI URINAR
- Infecţii urinare
- Malformaţii reno-urinare
- Litiaza renourinară
- Hidronefroza (congenitală sau dobândită)
- Sindromul nefrotic
- Tuberculoza renală
- Alte afecţiuni (tumori renale, tumora Wilms).

B. AFECŢIUNI GENITALE
- Chisturi ovariene

- Malformaţii
- Endometrioză
- Anexite cronice
- Boala inflamatorie pelvină cronică
- Torsiune testiculară (ovariană)
- Ectopie testiculară
- Afecţiuni genitale maligne

C. AFECŢIUNI NEUROLOGICE:
- Hipertensiune intracraniană
- Epilepsie abdominală
- Tumori de fosă cerebrală posterioară
- Sindromul Riley-Day

D. AFECŢIUNI HEMATOLOGICE
- Anemii hemolitice
- Purpura Schönlein-Henoch
- Purpura trombocitopenică idiopatică cronică
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- Leucemii, limfoame

E. BOLI METABOLICE ŞI ENDOCRINE
- Tezaurismoze (B.Gaucher, B.Niemann-Pick ş.a.)
- Diabetul zaharat
- Glicogenoze
- Porfiria acută intermitentă ş.a.

F. INFECŢII :
- Sifilisul
- Endocardita lentă ş.a.

G. BOLI ALE APARATULUI CARDIOVASCULAR
- Insuficienţa cardiacă cronică
- Coarctaţia de aortă
- Anevrismul aortic

H. BOLI DE COLAGEN: – LES, RAA, Poliartrită nodoasă

I. ALTE CAUZE: – Intoxicaţii (plumb)
– Sindromul Chilaiditti
– Abcesul psoasului

Bibliografie selectivă

1. POPESCU, V. (sub red.) – *Algoritm diagnostic şi terapeutic în pediatrie*. Vol. II. Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti 2003, p.198-222.
2. SCHECHTER, N.L. – *Recurrent pains in children. An overview and an approach*. Pediatr. Clin. North Amer. 1984 ; 31:5, p. 949-968.
3. HOTOPF, M. et al. – *Why do children have chronic abdominal pain?* BMJ. 1998, 316; 1196, p. 1200.
4. IORDĂCHESCU, F.; SFRIJAN, D. – *Durerea abdominală recurentă*. În: Pediatrie (vol. II) Fl. Iordăchescu (sub red.). Ed. Naţional, p.814-823.

8.6. COLICILE SUGARULUI (A. Stănescu)

Caracteristici

- apar relativ frecvent la sugarul sănătos (aproximativ 1/5 din sugari) ca dureri cu intensitate şi durată variabile (1-3 ore) şi caracter colicativ în episoade de iritabilitate extremă, cu plâns inconsolabil;
- pot debuta de la 3 săptămâni după naştere (cu un maxim la 2 luni) şi dispar spontan după vârsta de 3-4 luni;
- pot apărea în orice moment al zilei, dar mai frecvent în timpul sau imediat după mese, dar cu intensitate mare după-amiaza şi seara.

Istoricul şi examenul fizic nu arată date anormale.

Se vor exclude alte cauze de iritabilitate (afecţiuni otice, renale, obstrucţie intestinală – invaginaţie, volvulus).

Etiopatogenia rămâne încă necunoscută, deşi au fost incriminate:

- formula de lapte cu care este alimentat sugarul, eventual alergie la proteinele laptelui de vacă;
- tehnici incorecte de alimentaţie;
- relaţie inadecvată mamă-sugar;
- dezechilibre hormonale;
- sensibilitate crescută la distensia colonică.

Tratamentul se bazează pe suportul psihologic al părintelui care va fi asigurat de lipsa de gravitate a manifestărilor şi de caracterul trecător al acestora. S-au folosit:

- căldură locală;
- masaj uşor al abdomenului (în sensul acelor de ceasornic);
- contact nemijlocit cu corpul mamei (culcarea copilului în poziţie ventrală pe abdomenul mamei – efect relaxant);
- ca tratament medicamentos: picături cu Dimethicone.

Bibliografie selectivă

1. BOWIE M. – *Infant colic*. In H de V. Hesse (ed) Handbook of Pediatrics, p. 232-234, Cape Town Oxford University Press, 1995.
2. PAUL H. DWORKIN – *Infant colic*. In: Pediatrics 3rd edition – National Medical Series for Independent Study, p. 335-337, Williams & Wilkins, 1996.
3. VIVIANA MARTINEZ-BIANCHI, M.D., MICHELLE REJMAN-PETERSON, M.D., MARK A. GRABER, M.D. – Department of Family Medicine – Univ. of Iowa, 2000.

8.7. DIAREEA ACUTĂ (A. Georgescu)

Definiţie şi terminologie

Limitele largi ale normalului (de la sugar cu scaune solide de 2-3 zile până la sugar cu 4-5 scaune pe zi, de consistenţă moale) fac foarte dificilă definiţia diareei. Ca atare, diareea semnifică mărirea (bruscă sau progresivă) a numărului de scaune obişnuit copilului respectiv,

reducerea consistenţei acestora (creşterea conţinutului apos) şi/sau aspecte particulare ale scaunelor (mucogrunjos, apos, mucopurulent, sanguinolent, steatoreic, de culoare verde etc.).

Termenii folosiţi includ: „diaree acută" (malabsorbţie acută, temporară, a apei, electroliţilor şi alimentelor, sau tulburare acută de digestie care duce la evacuarea accelerată a conţinutului intestinal şi la pierderi hidroelectrolitice exteriorizate de scăderea rapidă în greutate), „boala diareică acută", gastroenterită sau gastroenterocolită acută", „dispepsie acută", „enterocolită acută", toxicoză" (forma severă) ş.a.

Importanţă. În urmă cu cca. 20-30 de ani, pe glob (în ţările în curs de dezvoltare), se înregistrau anual până la 18 milioane de decese prin diaree, la copiii 0-5 ani (în imensa lor majoritate prin deshidratare). În plus, episoadele diareice acute (până la 8-10 în primul an de viaţă), tratate cu schemele dietetice mai vechi, însemnau fiecare cca. 10 zile de subalimentaţie, însumând cca. 80-100 de zile în acest prim an, de unde realizarea unui cerc vicios de temut: diaree – malnutriţie – diaree.

În România, în urmă cu câteva decenii, diareea acută îşi disputa cu afecţiunile respiratorii primul loc între cauzele de mortalitate 0-1 an. În prezent, bolile digestive (incluzând diareea acută) ocupă locul V-VI în mortalitatea infantilă (cunoaşterea mecanismelor, perfecţionarea rehidratărilor, antibioticele, educaţia pentru sănătate etc.).

Etiologie

I – Cauze determinate:

1. Infecţiile domină etiologia diareei acute (diarei „ex infectione"), fiind localizate:

A) Enteral:

a) microbiene:

- germeni enteropatogeni:
  - *Escherichia coli* (bacili gram negativi, conţin antigene somatice, solubile: O şi H sau B, precum şi antigene de suprafaţă, pseudocapsulare) cu cinci tipuri: enteropatogen (EPEC), enterotoxigen (ETEC), enteroinvaziv (EIEC), enterohemoragic (EHEC) şi enteroadeziv (EIEC);
  - genul *Salmonella* (*S. thyphi* şi *S. paratyphi* A, B,);
  - genul *Shigella* (bacili dizenterici) cu 4 tipuri serologice: A (*Sh. disenteriae*), *B* (*Sh. flexneri*), C (*Sh. boydii*) şi D (*Sh. sonnei*), invadează mucoasa (provoacă scaune sanguinolente) şi pot genera convulsii (exotoxină neurotropă produsă de *Sh. shigae*, cel mai patogen dintre tipurile serologice A).
  - genul *Vibrio* (familia *Vibrionaceae*) cu speciile: *V. cholerae* şi *V. parahaemolyticus* (*paraholerici*).
- germeni facultativ patogeni: *Staphilococcus, Proteus, Pseudomonas, Strepococcus, B. cereus, Yersinia enterocolitica, Clostridium, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Campylobacter* ş.a.

b) virale (astăzi sunt considerate etiologia dominantă a diareei acute, mai ales în țările dezvoltate): rotavirusul, echovirusuri, entero-, adeno-, astro-, rheo-, pesti-, parvovirusuri, calcivirusuri, coronavirusuri, virusurile Norwalk, virusul rujeolic ş.a.

c) parazitare: monilii, protozoare (*Entamoeba hystolica, Giardia lamblia*), metazoare, La copiii cu SIDA s-au notat diarei cu *Cryptosporidium*.

B) Parenteral: diareea care însoțește infecțiile situate în afara tubului digestiv (infecții ORL, respiratorii, urinare, meningeale, sistemice etc.), numite de autorii francezi şi „diarei acute secundare".

2. Cauze neinfecțioase:

A) Erori dietetice (diarei „ex alimentatione") cantitative (sub- sau supraalimentație) sau calitative şi

B) Alte cauze: antibioterapie prelungită, alergie, malnutriție etc.

II – Cauze favorizante:

1. Îngrijirea deficitară („e curatione"); igienă precară şi

2. Constituționale („e morbo"): vârstă mică (sugar <3-4 luni), prematuritate ş.a.

De subliniat că cca. 50% din cazuri rămân neetichetate etiologic.

Epidemiologie

Contaminarea este fecal-orală directă sau indirectă (mâini murdare, alimente sau apă contaminată etc.).

Patogenie

Este foarte complexă. Elementul esențial este depăşirea capacității (toleranței) digestive a sugarului (de regulă, prin scăderea acesteia), ceea ce duce la accelerarea peristaltismului, având ca rezultat scaunele diareice (cu pierderi de apă şi electroliți) şi aducerea în segmentele digestive djstale a substanțelor nutritive nedigerate, care formează un mediu optim de cultură pentru flora saprofită intestinală sau pentru cea „de import".

La acestea se adaugă numeroase alte verigi patogenice.

Dezvoltarea unei diarei impune o serie de condiții succesive:

- ingestia unei cantități minime infectante de germeni, toxine microbiene sau metaboliți bacterieni toxici (foarte diferită; de exemplu: pentru Shigella este suficientă „doza" de 10-10^2 germeni, pentru Salmonella: 10^4-10^6, iar pentru vibrionul holeric: 10^6-10^8);
- depăşirea de către agenții patogeni a mecanismelor de apărare antimicrobiană a individului, respectiv factori locali: a) neimunologici: lizozimul salivar, aciditate gastrică, integritatea anatomică a tubului digestiv, motilitatea intestinală, secreția de mucus, concurența florei saprofite ş.a. şi b) imunologici: IgA secretorie. În acest sens intervin şi factori ca: vârsta, starea de nutriție, boli concomitente sau de fond etc.

- după depăşirea acestei bariere, germenii trebuie să aibă capacitatea de a adera de mucoasa intestinală pentru a secreta exotoxine şi/sau a invada mucoasa (aceasta se realizează prin mecanisme active sau prin stricturi specifice bacteriene, fimbrii sau pili).

Din acest punct de vedere, germenii care provoacă diaree se împart în mai multe tipuri:

I – tipul enterotoxinic (neinvaziv, exsudativ sau secretor), în care germenii nu determină leziuni ale mucoasei, ci acționează prin enterotoxine (vibrionul holeric, unele tipuri de *E. coli*, stafilocul enterotoxic ş.a.);

II – tipul invaziv (dizenteriform, enteropatogen, enteroinvaziv, inflamator) în care germenii pătrund în mucoasă, determinând leziuni ale acesteia (*Shigella*, unele tipuri de *E. coli*, virusuri);

III – alte tipuri implică acțiunea citotoxică (*Shigella, Clostridium difficile* ş.a.), penetrarea, prin epiteliul mucoasei, până în lamina propria, unde determină leziuni inflamatorii cu potențial invaziv sistemic (*Salmonella*) ş.a.

Din punt de vedere practic cele mai importante sunt:

a. Diareea secretorie (enterotoxică), diaree apoasă, abundentă, cu absența leucocitelor în scaun, fără semne sistemice sau de iritație intestinală locală. Aceasta poate fi provocată de enterotoxine prezente în alimente şi ingerate ca toxine performante sau de enterotoxine produse în intestin de către bacteriile infectante sau unele virusuri.

Putând antrena mari pierderi hidroelectrolitice, importanța terapeutică majoră revine, în acest timp, reechilibrării hidroelectrolitice continue (se poate face per oral, absorbția intestinală nefiind afectată).

b. Diareea invazivă se însoțește de inflamația mucoasei intestinale (până la ulcerații şi necroze), cu manifestări sistemice şi de iritație intestinală locală (tenesme, scaune mucopiosanguinolente). Principiul terapeutic în acest tip (provocat de *Shigella, Salmonella, Campylobacter jejunii, Yersinia enterocolitica, EIEC, Clostridium difficile, Entamoeba histolytica* ş.a.) se bazează pe utilizarea antibioticelor, concomitentă cu rehidratarea parenterală (absorbția intestinală fiind perturbată).

În practică, nu rareori acelaşi agent cauzal poate provoca fie un tip, fie celălalt.

Tablou clinic

Uneori se notează **manifestări prodromale**: inapetență, modificări de comportament (agitație, iritabilitate, somn superficial, stagnare ponderală, eritem fesier).

În **perioada de stare**, manifestarea sine qua non este:

1) apariția *scaunelor diareice* cu următoarele caractere: număr variabil (de la 2-5 până la peste 100 în 24 ore), conținut apos excesiv,

aspect divers (apoase, mucogrunjoase, purulente, sanguinolente, de culoare verde etc.).

2) *vărsăturile*, fără a fi obligatorii, pot fi frecvente şi abundente, antrenând mari pierderi de apă şi electroliți.
3) *inapetența* este de regulă accentuată.
4) *febra* este adesea prezentă (în deshidratarea hipertonă se notează chiar hipertermie).
5) *alte manifestări*: colici abdominale (țipete, agitație, frecarea călcâielor, uneori până la ulcerare), tenesme rectale, meteorism abdominal (consecință a fermentației şi/sau a parezei musculaturii netede provocate de hipokaliemie), modificări secundare ale respirației (polipnee, eventual de tip Küssmaul), ale ritmului cardiac (tahicardie) ş.a
6) *semne de deshidratare* (care pot duce la scădere ponderală rapidă), sunt proporționate cu cantitatea de apă pierdută:
   - nedecelabile clinic (când pierderile însumează sub 5% din greutatea corporală, deci sub 50 ml apă pierdută per kg corp);
   - medii, când deshidratarea este între 5% (apariția semnelor de deshidratare fiind mărturia depăşirii acestui prag) şi 10% (dovada fiind absența manifestărilor care exteriorizează depăşirea acestui prag) şi
   - grave (peste 10% din greutatea corporală, deci > 100 ml/kg corp), anunțate de perturbări neurologice (semne de suferința a neuronului).

Semnele de deshidratare majoră sunt:

- piele şi mucoase uscate, aspre, adesea reci (mucoasa linguală „se lipeşte" de apăsătorul de limbă), buze şi limbă „arse";
- pliul cutanat (la nivelul abdomenului, gambei etc.) devine leneş (revine lent) sau chiar persistent („cârpă udă"). În perturbări electrolitice severe, țesutul celular subcutanat capătă o consistență particulară („cocă"): sclerem sau scleredem;
- globii oculari: încercănați, hipotoni, înfundați în orbite (semn de deshidratare extracelulară);
- fontanela anterioară (FA) deprimată (uneori chiar încălecarea suturilor craniene, la sugarul mic) este foarte caracteristică (se insistă chiar asupra faptului că asocierea: pliu persistent plus bombarea FA semnifică alt diagnostic: meningită, hidrocefalie etc.);
- oligoanurie, sete vie (mai ales în deshidratarea intracelulară), demonstrată de comportamentul sugarului la oferirea biberonului).

Pe măsura agravării sindromului de deshidratare acută (SDA), tabloul clinic devine tot mai complex:

- starea generală se alterează progresiv, chiar până la comă,
- în formele grave (cu SDA > 10%) se instalează un facies tipic („faciesul de toxicoză"): imobil, anormal de „liniştit", cu aspect profund suferind („intoxicat"), palid-teros, adesea cu cianoză perioronazală, ochi înfundați în orbite, încercănați, cu clipit rar, privire fixă (uneori chiar cu opacități albicioase corneene), nas efilat, buze uscate „arse", fără nici o reacție la stimuli dureroşi (la acest facies contribuie, pe lângă SDA, acidoza metabolică); pulsul este tahicardic, apoi devine tot mai slab, eventual până la colaps (TA sub 50-60 mmHg, chiar până la zero, puls absent la arterele mari, extremități reci „marmorate" sau cianotice). Un semn util poate fi şi timpul de recolorare capilară (după vitro- sau digitopresiune) care, de la normalul de < 3 secunde, creşte mult peste acest interval.

Cercurile vicioase complexe, antrenate de perturbările fiziopatologice, duc în final la comă („coma dispepticum"), de cele mai multe ori de tip hipoosmolar.

Formele clinice

Pot fi clasificate după diverse criterii, cele mai folosite fiind etiologia şi gradul deshidratării.

În funcție de etiologie: – boli diareice acute (BDA) neprecizate etiologic (prototipul descris) şi – BDA cu etiologie precizată (unii denumesc aceste forme „enterocolite cu germenele cultivat de coproculturi").

În raport cu gravitatea SDA (şi a manifestărilor asociate) se descriu:

- **forme uşoare**, fără semne de deshidratare (pierderi sub 5% din greutatea corporală: G.C);
- **forme medii** (SDA > 5%, dar sub 10% din G.C.), cu manifestări digestive şi cu SDA
- **forme grave**, cu SDA > 10%, în care – la semnele digestive şi cele de deshidratare severă – se asociază semnele suferinței neurologice (depăşirea pragului de 10%): agitație, convulsii, comă.

Forma gravă mai este descrisă sub termeni ca: toxicoză, toxicoză de exsicație (anhidremică), BDA gravă cu SDA > 10%, coma dispepticum, cholera infantum ş.a.

În prezent, cele două criterii de clasificare se combină (etiologie plus gravitate).

Diagnosticul pozitiv

Este de obicei facil şi se bazează pe:

- anamneză, care va insista asupra debutului (spontan, fără o cauză aparentă, sau după erori dietetice, alte boli etc.), analizei atente a simptomelor (număr, aspect, conținut, caractere etc.), ce s-a administrat copilului ca dietă, lichide de rehidratare, medicamente (preparate folosite, cantitatea, ritmul) şi
- examenul clinic va fi atent şi complet, insistând asupra semnelor de deshidratare (ceea ce permite precizarea formei clinice), stării generale, aspectului faciesului, prezenței altor focare patologice etc.

Investigații de laborator

Vor viza etiologia, confirmarea perturbărilor fiziopatologice, complicațiile, eventual diagnosticul diferențial.

O schiță de investigare, orientativă, pentru forma severă, ar include:

Pentru etiologie:

a) Infecția enterală:

- coprocitograma orientează rapid (cu relativă acuratețe) asupra tipului de diaree: cu leucocite absente sau foarte puține pe frotiu (în timpul secretor), cu număr mare de leucocite pe frotiu (> 10 pe câmp) în cel invaziv;
- coproculturi repetate (prima, obligatoriu, înaintea antiobioterapiei);
- eventual studii virusologice, examene coproparazitologice, testul ELISA, anticorpi serici, pH-ul fecal etc.

b) Infecția parenterală impune căutarea celor mai frecvente localizări:

- „sferă" respiratorie (examene radiologice, IDR la PPD, secreție laringo-traheală etc.);
- „sferă" ORL (examen de specialitate, radiografie mastoidiană sau a sinusurilor, exsudat faringian etc.);
- „sferă" urinară (examen de urină, uroculturi etc.);
- „sferă" meningeală (examen LCR, al fundului de ochi, EEG etc.);
- infecții sistemice (hemogramă, VSH, hemoculturi etc.).

Pentru perturbările fiziopatologie:

a) SDA (cel mai fidel criteriu de diagnostic rămâne cel clinic): semne de hemoconcentrație (hemogramă, hematocrit, proteinemie, rezistivitatea electrică a plasmei ș.a.) și ale suferinței renale (uree, creatinină etc.);

b) Pierderile electrolitice: ionogramă serică, ECG, calcemie ș.a;

c) Perturbările echilibrului acidobazic (EAB): determinări Astrup, rezervă alacalină etc.

Pentru complicații se vor face investigații vizând edemul cerebral acut (examen al fundului de ochi, al LCR, EEG etc.), coagularea diseminată intravasulară (CDI), sindromul de pierdere de sare (ionograma serică și urinară), sindromul postacidotic, diseminări septicemice etc.

Diagnostic diferențial

În general, diagnosticul diferențial nu pune probleme. El implică precizarea formelor clinice, a sediului infecției (enterală sau parenterală) ș.a.

O entitate care trebuie avută în vedere este diareea „la sân" sau „diareea postprandială" care are următoarele caracteristici: sugar sub 4 luni (perioada alimentației exclusiv naturale), alimentat exclusiv la sân, care prezintă la naștere sau curând după naștere: scaune apoase, spumoase (aerate), zgomotoase (explozive), emise în timpul suptului sau imediat după (de obicei la fiecare supt), dar care crește în greutate în mod normal și nu prezintă nimic patologic în rest (nu varsă, are un apetit vorace etc.). Importanța cunoașterii acestei entități („colonul iritabil" de mai târziu) este că nu trebuie intervenit dietetic sau terapeutic.

Tratament

I – Tratamentul igieno-dietetic

1. igienic: îngrijiri igienice atente;

2. dietetic. Dieta în BDA a cunoscut o serie de perfecționări în ultimii 10-20 de ani. Clasic, dieta implica o serie de etape obligatorii: dieta hidrosalină, dieta de tranziție, realimentarea, apoi trecerea la alimentația corespunzătoare vârstei. Fiecare dintre aceste etape a suferit modificări pe măsura cunoașterii tot mai profunde a fiziopatologiei BDA.

a) Dieta hidrosalină urmărește punerea în repaus a tubului digestiv (cruțarea organului bolnav), cu asigurarea aportului de apă și electroliți (indispensabili sugarului).

Dieta hidrosalină nu mai este obligatorie (inutilă în formele ușoare), iar când se aplică, va avea o durată minimă (6-8-12 ore, doar în formele foarte grave repausul digestiv se va extinde pe maximum 24 de ore, sugarul tolerând greu înfometarea proteică).

S-au folosit diverse soluții (apă fiartă și răcită, ceai, soluție glucoză 5%, ser fiziologic, soluții hidroelectrolitice complexe etc.). În prezent, cele mai indicate sunt soluțiile de rehidratare orală (SRO) de tip GE-sol (alte denumiri comerciale: Oralit, Pedialyte etc.) care conțin (pliculețe) 3,5 g NaCl, 2,5 g $NaHCO_3$, 1,5 g KCl și 20 g glucoză. Conținutul pliculețului se dizolvă într-un litru de apă (fiartă și răcită în prealabil), folosindu-se totdeauna soluție proaspătă care furnizează: NaCl: 60 mEq/l; Na: 98 mEq/l; HCO_3: 29 mEq/l; Cl: 80 mEq/l; glucoză 110 mEq/l (poate duce uneori la hipernatriemie).

Dieta hidrosalină va fi înlocuită cu rehidratarea parenterală (i.v.) doar în BDA foarte grave, cu SDA > 10%.

Cantitatea de GE-sol se va calcula pornind de la nevoia de apă a sugarului (150-200 ml/kgc/24 h) și se va administra în funcție de starea copilului (prezența vărsăturilor poate impune administrarea a câte o linguriță la fiecare 4-5 minute sau pe sondă gastrică: „gastrocliză"). Este de menționat faptul că glucoza per os antrenează, cu fiecare moleculă, reintrarea în eritrocite a câte un ion de sodiu.

b) Dieta de tranziție (făcând trecerea de la dieta hidrosalină la realimentarea ulterioară) folosește vegetale antediareice (bogate în pectine): morcov, orez (mucilagiu de orez 3-8%), eventual făină de roșcove, pulpă de măr sau banane. Se preferă morcovul pentru acțiunea sa antidiareică eficientă (la nou-născut și sugarul foarte mic se poate folosi mucilagiul de orez), ca supă de morcovi (SM) 50% (500 g la un litru de SM) în cantitate de 150-180 (200) ml/kgc/24 h) (împărțită la numărul meselor zilnice). Unii o „îndulcesc" cu glucoză 5% (mai ușor acceptată, surplus caloric).

Față de conduita clasică, modificările vizează: dieta de tranziție nu se mai aplică obligatoriu în formele ușoare și nu se mai „prelungește" până la apariția primului „scaun de morcovi", administrându-se (ca aliment exclusiv) doar 24 h, după care se începe realimentarea.

c) Realimentarea reprezintă trecerea la un aliment mai adecvat nevoilor nutritive ale sugarului (de regulă reintroducerea unei proteine). Regresiunea temporară a capacității de digestie recomandă ca realimentarea să se facă treptat şi progresiv, ținându-se seama de vârsta sugarului, starea lui de nutriție („vârsta biologică"), felul alimentației anterioare, forma clinică de BDA ş.a.

• La sugarul sub 6 luni, cu stare de nutriție bună, fără BDA în antecedente, cu formă uşoară sau medie de boală, în funcție de alimentația anterioară, alimentat la sân sau mixt se continuă alimentația la sân (se adaugă lichide pentru compensarea pierderilor). La aceşti sugari se poate „sări" peste dieta hidrosalină şi/sau cea de tranziție.

Sugarul alimentat artificial va primi laptele pe care îl primea anterior BDA (dacă indicația era corectă) începând cu 1/3 din cantitatea totală şi ajungând progresiv (în 3 zile) la cantitatea integrală de lapte (necesarul de lichide se completează cu GE-sol sau supă de morcovi ori mucilagiu de orez); la sugarul cu diaree severă sau prelungită (recidivantă), mai ales cu malnutriție, se va începe cu formule de lapte delactozate. În suspiciunea de intoleranță la proteinele LV se vor folosi preparate delactozate, cu proteine vegetale (din soia). Când intoleranța vizează şi proteinele din soia, se indică formule hipoalergenice, cu proteine animale hidrolizate.

Alimentul introdus în etapa „realimentare" a dietei se va administra pe o durată variabilă, în funcție de starea de nutriție şi de evoluție clinică (până la ≥ 3 luni în malnutriția severă).

În lipsa preparatelor menționate se poate folosi (la sugarul cu intoleranță la lactoză) un amestec de brânză de vaci (BV) resuspendată în apă de orez (supă de morcovi) cu adaos de un monozaharid (glucoză sau fructoză) şi de ulei vegetal (asemănător „laptelui albuminos"). Când intoleranța vizează, pe lângă dizaharide, şi proteinele laptelui de vacă, în formula de mai sus se înlocuieşte brânza de vaci cu carnea mixată.

• La sugarul peste 6 luni (vârstă „biologică"), cu diversificare corectă a alimentației, se va începe cu alimente nelactate, deci fără lactoză şi gluten: brânză de vaci, orez pasat, carne fiartă, paste făinoase, morcovi, banane, gutui (coapte sau compot), uleiuri vegetale.

În cazul celor cu diaree severă şi/sau cu malnutriție gravă se va proceda ca în cazul sugarilor sub 6 luni.

Cerințele față de preparatele de realimentare au devenit tot mai „sofisticate": delactozate (total sau parțial), cu conținut lipidic mai scăzut (înlocuirea totală cu uleiuri vegetale în care predomină trigliceridele cu lanț mediu), adaos de amidon sau dextrinmaltoză, vitamine şi oligoelemente. Aceste „alimente – medicament" (deosebit de costisitoare) sunt Humana Heilnahrung, Milupa HN, Morinaga NL33, Nutramigen, Pregestimil, Bebelac fără lactoză, Pepti-Junior, preparate

pe bază de soia (Prosobee, Nutrisoy, Nutricare-Soya, Milupa-Soya, Nutrilon-Soya ş.a.). Principiul clasic al realimentării lent-progresive a fost înlocuit cu o realimentare rapidă, în care în 2-3 zile (uneori chiar de la început) se ajunge la cantitatea integrală pe masă din preparatul introdus.

d) Trecerea la alimentația corespunzătoare vârstei (de obicei lapte adaptat) se va face după 5-7 zile (afară de cazul malnutriției severe, al diareei trenante sau recidivante), tatonând toleranța digestivă a sugarului („treptat, progresiv").

Recăderile (recidivele) şi evoluția trenantă ridică o serie de probleme ca: nerespectarea dietei, contaminarea (reinvazie), infecție parenterală (căutarea focarului), deficit de dizaharidaze (congenital sau dobândit), deficit de lipază, boală celiacă ş.a.

II – Tratamentul simptomatic este rareori indicat la sugari.

Produsele biologice (culturi de germeni), urmând repopularea intestinului cu o floră de substituție, inofensivă (dar concurentă pentru flora patogenă) pot fi avantajoase în disbacteriile produse de diareile infecțioase sau de antibioterapie. Se folosesc culturi de bacterii vii: *Bacillus subtilis* (produsul Bactisubtil), *Lactobacillus acidophilus, Biffidobacterium* ş.a.

„Paralizantele" intestinale sunt, de regulă, contraindicate la sugar.

Celelalte mijloace (adsorbante, inhibitoare ale secreției intestinale, antagoniști ai polipetidelor intestinale vasoactive, nucleotide guanidice ş.a.), nu sunt folosite, de regulă, în pediatrie.

Smecta (diosmectita), argilă cu proprietăți antidiareice, a intrat relativ recent în uzul pediatric, cu rezultate promițătoare (reduce semnificativ durata diareei şi permite o realimentare precoce).

III – Tratamentul etiopatogenic

1. Tratamentul etiologic a suferit o serie de modificări impuse de cunoaşterea tot mai amănunțită a etiologiei şi patogeniei BDA. Dacă în urmă cu 2-3 decenii fiecare sugar cu BDA primea antibiotice, în prezent în cele mai multe cazuri acestea nu se mai folosesc, dată fiind etiologia majoritar virală.

Antibioterapia este indicată doar în anumite situații:

- etiologie bacteriană demonstrată (diarei invazive), în funcție de antibiogramă;
- infecții sistemice (parenterale) asociate (antibioterapie orală şi parenterală);
- sugar sub vârsta de trei luni;
- sugari cu handicap biologic important (malnutriție protein-calorică, copil din colectivitate, condiții socio-economice precare);
- sugari cu evoluție defavorabilă după 3-4 zile de tratament dietetic şi simptomatic;

– formele grave de BDA (cu deshidratare marcată), în care se instituie antibioterapia de la început (vizând o posibilă infecție enterală şi/ sau parenterală), având în vedere faptul că rezultatul examenelor bacteriologice parvine clinicianului după 2-3 zile (în funcție de rezultate, antibioterapia se sistează sau se continuă, cu modificările impuse de acestea).

În toate celelalte cazuri se vor evita antibioticele.

2. Tratamentul patogenic este esențial în formele grave, cu deshidratare accentuată.

DIAREEA (GASTROENTEROCOLITA) ACUTĂ GRAVĂ, CU SDA > 10%

BDA cu deshidratare peste 10% din greutatea corporală reprezintă forma gravă a BDA. Etiologia sa este cea a BDA în general, predominând însă germenii cu acțiune enteroinvazivă şi diseminare hematogenă. Această formă se întâlneşte mai frecvent la sugarul mic, cu stare de nutriție deficitară, provenind din colectivități etc.

Schematic, **diagnosticul** BDA cu SDA peste 10% se bazează pe asocierea a trei grupe de manifestări clinice: – 1) digestive (diaree acută, vărsături, inapetență), – 2) semne de deshidratare importantă şi 3) – semne neurologice (mărturie a depăşirii pragului de 10% din greutate pierdut prin deshidratarea severă).

Consecințele perturbărilor digestive (manifestările princeps în orice BDA) se repercută îndeosebi asupra:

1) **echilibrului hidric**, rezultând *deshidratarea*, prin pierderi excesive digestive (în mod normal, sugarul pierde prin scaune doar 50-100 ml în 24 h, în BDA grave pierderile putând fi „imense": mult peste 1 l în 24 h), la care se adaugă consecințele febrei, deseori prezentă (pierderi crescute prin perspirație insensibilă, cutanată şi pulmonară, precum şi prin transpirație) şi, mai ales, ale vărsăturilor, la acestea asociindu-se aportul hidric scăzut (anorexie). Toate pierderile se fac prin intermediul spațiului extracelular, organismul încercând în permanență să-şi mențină funcționalitatea spațiului intravascular (pe seama interstițiului şi a apei intracelulare). Când acest lucru nu mai este posibil se ajunge la hemoconcentrație, anhidremie, colaps hipovolemic.
2) **echilibrului electrolitic**. Toate căile menționate duc la pierderi atât de apă, cât şi de electroliți. Raportul dintre aceste două categorii de pierderi permite clasificarea deshidratărilor în izotone, hipotone sau hipertone (nici unul dintre acestea nu este un tip „pur").

În BDA pierderile electrolitice, raportate la 100 ml de apă pierdută pe respectiva cale, reprezintă (mEq/100 ml):

	Deshidratare hipotonă	Deshidratare hipertonă
Tip:	Pierdere predominantă de sare	Pierdere predominantă de apă
Pierdere de Na	Accentuată	Neînsemnată
Natriemie	Hiponatriemie (> 130 mEq/l)	Hipernatriemie
Exicoza: – E. C.	Dominantă („golirea" spațiului E.C. cu „fuga" apei atât la exterior, cât şi în celule)	cca 1/3
– I. C.	Absentă (hiperhidratare, chiar edem celular cu semne neurologice = ECA)	Predominantă (cca. 2/3) cu semne de deshidratare I. C.
Colaps	Prezent precoce şi sever (hipovolemic)	Absent sau tardiv
Azotemie	Prezent (precoce, extrarenală)	Absentă sau moderată
Diureză	Redusă	Foarte redusă
Febră	Lipseşte	Obligatorie
Sete	Absentă (chiar repulsie pentru apă)	Vie, chinuitoare
Cauze	BDA, arsuri, boala Leiner, lipsa aldosteronului, FKP	Lipsă de aport hidric, febră, hiperventilație, diabet insipid

Referitor la pierderile electrolitice din BDA (şi nu numai în ele), o atenție particulară trebuie acordată potasiului, efectele atât ale hipo-, cât şi ale hiperpotasemiei putând fi extrem de grave (aritmii cardiace fatale).

	Diaree	Vărsături	Febră
Natriu	6	10	2
Kaliu	6	2	2

3) **echilibrului acido-bazic** (EAB). Pierderile de bicarbonat (mai ales prin diaree) şi de electroliți în general, cetoza „de foame", insuficiența renală acută (consecință a deshidratării severe), colapsul (care promovează un metabolism anaerobiotic) duc la acidoză metabolică (prin pierderi de baze şi acumulare de acizi).

Gravitatea incomparabil mai mare a BDA la sugar se explică prin „hidrolabilitatea fiziologică" a acestuia, rezultat al mai multor particularități:

– dependență mult mai mare de aportul exogen de apă;
– capacitatea de concentrare renală mult mai mică;

- raport mult mai deficitar al apei sugarului față de suprafața corporală („sărăcie relativă" de apă);
- particularități circulatorii etc.

În aceste condiții, în care gravitatea BDA este direct proporțională cu gradul de deshidratare, în BDA cu SDA > 10%, elementul fundamental al tratamentului de urgență devine tratamentul patogenic, respectiv reechilibrarea hidroelectrolitică (HE) și acidobazică (BDA cu SDA > 10% este o urgență pediatrică absolută).

Obiectivele tratamentului patogenic sunt:

1. combaterea colapsului (sau refacerea volemiei), condiție sine qua non a succesului terapeutic;
2. combaterea acidozei;
3. înlocuirea (refacerea) pierderilor patologice de apă și electroliți
   a) anterioare începerii tratamentului și
   b) care au survenit după aceasta;
4. asigurarea nevoilor hidroelectrolitice de întreținere și
5. restabilirea compoziției lichidului intracelular.

În diverse centre pediatrice se folosesc metode diferite de reechilibrare hidroelectrolitică și acidobazică în BDA grave, toate având însă în comun aceste obiective prioritare și cantitățile aproximativ similare de apă și electroliți administrate (folosirea soluțiilor molare sau semimolare, ori a „serului fiziologic" este doar aparent o deosebire majoră de conduită, în final având importanță doar cantitatea de apă și de NaCl care ajunge în circulația copilului).

1. Tratamentul colapsului hipovolemic și anhidremic, urgență extremă, impune administrarea i.v. rapidă (cu seringa), în decurs de 10-20 de minute (sau perfuzare rapidă), a soluțiilor macromoleculare de tipul dextran (polimeri ai glucozei: Macrodex, Rheomacrodex) sau a soluțiilor macromoelculare de gelatină (Plasmagel, Gelofusin, Haemaccel, Marisang), eventual albumină umană. Umplerea rapidă a patului vascular impune folosirea unor cantități de 10-20 ml/kg corp din aceste soluții.

În situațiile în care deshidratarea severă nu a ajuns până la colaps, administrarea acestei cantități se poate face în decurs de o oră (conform unei scheme modificate după Darrow și Vialatte, schemă care are avantajul de a oferi prompt un ghid concret pentru fiecare manevră terapeutică, ceea ce economisește timp și poate salva vieți, dar care are și dezavantajul schemelor, cu gradul lor de rigiditate sau uniformitate și cu unele elemente discutabile, de exemplu de ce în 60 de minute și nu în 45 sau în 70 de minute).

Posibile incompatibilități recomandă evitarea introducerii în flaconul de perfuzie cu aceste substanțe macromoleculare a altor soluții hidroelectrolitice sau substanțe medicamentoase (menționăm faptul

că în cazul perfuzoarelor obișnuite, un mililitru de soluție apoasă conține 20 picături).

2. Corectarea acidozei metabolice este necesară în SDA masive (peste 10% din greutatea corporală), în celelalte restabilirea volumului circulant, cu reluarea diurezei, fiind de obicei suficientă în acest scop. În acidozele severe, corectarea se face cu bicarbonat de sodiu 0,3 mEq/kgc (când nu avem posibilitatea unei determinări Astrup) sau cu o cantitate calculată după formula: E.B. x LEC = mEq de bicarbonat (E.B. este dat de metoda Astrup, iar lichidul extracelular – LEC – reprezintă cca. 35% din greutate, deci G în kg x 0,35).

Soluția izotonă de $NaHCO_3$ este de 14 g‰ (6 ml din această soluție reprezintă 1 mEq de bicarbonat) și se poate folosi ca atare sau ca soluție molară de 84 g‰ în care un ml conține un mEq de bicarbonat (avantajoasă pentru calcularea numărului de mEq necesari, această soluție impune, spre a nu fi iritantă, diluare cu glucoză 5% în cantități cel puțin egale, deci aducând-o de fapt la o concentrație de maximum 42 g‰). Durata administrării bicarbonatului poate fi de 20-30-60 de minute (această ultimă durată este recomandată de schema menționată anterior). Nici în acest flacon de perfuzat nu se vor introduce alte substanțe, deoarece pot precipita, de exemplu sărurile de calciu, sau pot genera alte reacții nedorite (reamintim faptul că termenii „acidemie" și „alcalemie" semnifică creșterea ionului de H, respectiv scăderea lui peste/sub valorile normale din sânge, iar cei de „acidoză" și „alcaloză" definesc situația clinică anomală care a generat această creștere sau scădere a ionului de H).

Alte soluții alcalinizante pot fi: lactatul de sodiu (inadecvat metabolizat însă în unele situații clinice), THAM (poate deprima centrul respirator) ș.a. Nici bicarbonatul nu este lipsit de dezavantaje: afecțiuni respiratorii, poate fi sechestrat în os sau în mușchi, poate fi pierdut în urină sau să sufere un accelerat consum sistemic, încarcă cu Na circulația la copilul cu insuficiență renală acută, poate provoca crize de tetanie, când coexistă cu o hipocalcemie etc.

Ca atare, combaterea acidozei cu bicarbonat trebuie socotită o măsură de temporizare, corectarea circulației având rolul major în reglarea EAB.

3. Înlocuirea pierderilor patologice de apă și electroliți anterioare începerii tratamentului reprezintă refacerea volumului (și compoziției) L.E.C.

Calcularea acestor pierderi: – în ceea ce privește apa se poate face fie cunoscând exact greutatea copilului la debutul bolii și făcând diferența față de greutatea actuală de la internare (circumstanță mai nesigură), fie apreciind cantitatea pierdută în funcție de starea clinică: semne de deshidratare severă plus semne neurologice semnifică SDA ≥ 10%, deci vom calcula drept pierderi patologice 10% din greutatea actuală a

copilului, singura reală (rareori putându-ne baza pe greutatea de la debut exact consemnată de mamă).

În ceea ce priveşte electroliţii, pierderile se estimează în funcţie de calea pe care au survenit acestea (exclusiv diareea, exclusiv vărsăturile sau ambele), conform tabelului de mai sus.

Administrarea potasiului va fi extrem de prudentă (precoce se va administra în cantitate foarte mică sau se va aştepta în prealabil reluarea diurezei, care elimină eventualul exces).

Modalităţile îndeplinirii acestui obiectiv variază; conform schemei amintite, acest obiectiv se rezolvă în primele opt ore de la perfuzie i.v. (din care vor fi trecut deja două ore cu administrarea soluţiilor macromoleculare, respectiv a bicarbonatului). Alţi autorii administrează în primele 4 ore 50% din cantitatea calculată, iar în următoarele 20 de ore celelalte 50% plus nevoile fiziologice (există şi alte variante propuse de diverşi practicieni).

Nevoile calculate de apă se acoperă cu glucoză soluţie 5% (izotonă, aport caloric), iar cele de electroliţi – eventual – cu soluţii molare (care aduc 1 mEq/fiecare ml de soluţia respectivă): NaCl, 58,5 g‰; KCl: 74,6 g‰ (soluţia de calciu gluconic 10% conţine 0,5 mEq calciu pe mililitru, iar soluţia de $MgSO_4$ 20% conţine 3 mEq/ml).

La cantităţile calculate la începerea reechilibrării hidroelectrolitice (estimând pierderile survenite de la debutul bolii până în acest moment), în mod ideal ar trebui adăugate pierderile care continuă în cursul tratamentului (şi care nu au fost luate în calculul iniţial). Dificultatea măsurării acestora şi, de obicei, rapida dispariţie a lor după instituirea perfuziei i.v. face să nu le mai luăm în consideraţie.

4. Acoperirea pierderilor fiziologice (raţia de întreţinere). Conform schemei menţionate în repetate rânduri, refacerea pierderilor patologice de apă s-a făcut în primele opt ore de perfuzie i.v., teoretic copilul fiind adus la greutatea sa de la debutul BDA. Spre a-l menţine la această greutate, în următoarele 16 ore (reechilibrarea fiind necesară, de regulă, în primele 24 de ore) este obligatoriu să înlocuim (refacem) pierderile fiziologice ale sugarului respectiv (urină, perspiraţie insensibilă, scaune normale) ceea ce însumează: 80 ml apă/kgc/24 h (50-60 ml la nou-născut), câte 1 mEq/kgc de Na, de K şi de Mg şi câte 2 mEq/kgc de Ca şi de Cl.

Deoarece în aceste 24 de ore de perfuzie i.v., copilul este în repaus digestiv absolut şi deoarece glucoza soluţie 5% aduce doar 200 calorii/litru, în această fază a rehidratării se foloseşte adesea glucoză 10% (pentru a acoperi cât mai mult din raţia calorică de întreţinere de cca. 70 calorii/kgc/zi).

Folosirea glucozei hipertone face pe unii autori să introducă (în această fază) insulina cristalină (1 u pentru fiecare 3 grame de glucoză

care depăşeşte capacitatea de metabolizare a sugarului), mizând în plus şi pe acţiunea anticatecholaminică a acesteia.

5. Restabilirea compoziţiei L.I.C. urmăreşte administrarea (după reechilibrare hidroelectrolitică) a unor suplimente per orale de potasiu (2-4 mEq/kgc/zi, 5-10 zile) şi de magneziu.

După această reechilibrare HE de 24 h pe cale i.v., copilul se poate afla în trei situaţii clinice:

a) complet reechilibrat, fără manifestări digestive (diaree, vărsături), caz în care se va trece la dieta de tranziţie sau la realimentare (după principiile menţionate);

b) persistenţa unei moderate (discrete) deshidratări şi/sau manifestări digestive, caz în care adesea se recurge la reluarea alimentaţiei (dieta de tranziţie sau realimentare), menţinând însă o rehidratare parenterală continuă (cu cca. 50% din cantităţile de apă şi electroliţi) şi

c) persistenţa stării grave, cu semne de deshidratare şi tulburări digestive care nu permit alimentarea orală. În acest caz, se va continua perfuzia i.v. încă 24 ore, cu câteva modificări faţă de cea din prima zi:
   - ritm continuu (uniform) de-a lungul celor 24 h;
   - ghidarea obligatorie după ionogramă, Astrup etc.;
   - folosirea de glucoză 10%;
   - adăugarea de soluţii de aminoacizi şi de preparate lipidice (Lipofundin ş.a);
   - concomitent cu minuţioasa investigare a cauzelor persistenţei sindromului de deshidratare (focar parenteral, diseminare septicemică etc.).

Se înţelege că, paralel cu această reechilibrare HE, se va face o antibioterapie adecvată, iniţiată prompt şi modificată apoi în funcţie de rezultatele bacteriologice.

În cele mai multe cazuri este indicată o realimentare orală cât mai precoce (ameliorarea stării generale, absenţa vărsăturilor, reapariţia reflexului de deglutiţie).

Bibliografie selectivă

1. ADELMAN, R. D., SOLHAUG, M. J.: *Pathophysiology of Body Fluids and Fluid Therapy*. In „NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS", 16th, Ed. BEHRMAN R. E. et al. (edts.) W. B. Saunders Co, p. 189-227, 2000.
2. ANCA I. (Red.): *Urgenţe în pediatrie*. Ed. Medicală Bucureşti, 1996.
3. BARNES, G.: *The child with Diarrhoea*, IN ROBINSON, M. J. (edts.): „PRACTICAL PEDIATRCS" 2nd Ed. Churchill/Livingstone, p. 505, 1990.

4. CIOFU, P. E., CIOFU, C: *Esenţialul în pediatrie*. Ed. Medicală Amaltea, p. 302, 1997.
5. DEBELEAC, L., ş.a.: *Microbiologie*. Ed. Medicală Amaltea, 1994.
6. GEORGESCU, A.: *Curs pentru studenţi*, 2000.
7. GEORMĂNEANU M. (Red.): *Pediatrie*. Vol. II, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1996.
8. IORDĂCHESCU, F.: *Pediatrie*. Vol. II, Ed. Naţional, p. 788.
9. LIFHITZ, F., et al.: *Refeeding of infants with acute diarrheal disease*. J. Pediatr., 1991, 118, 4, part 2, p. 893.
10. NORTHRUP, R. S. et al.: *Gastroenterites*. In „Pediatrics in review" 15: 12, 46, 1994.
11. PICKERING, L. H.: *Therapy for acute infectious diarrhea in children*. J. Pediatr. 1991, 118, 4, part 2, Suppl. 118-128.
12. PRIŞCU, R., MAIORESCU, M., ANCA, I., GEORGESCU, A: *Metode de rehidratare parenterală a sugarului*. În „Asistenţa mamei şi copilului". Ed. Medicală, Bucureşti, p. 275-298, 1974.
13. SAUTOSHAM, M.: *Oral rehydeation therapy, a global perspective*. J. Pediatr. 1991, 118, 4, part 2, 44-51.
14. Abregé d'urgennces a l'intention des internes de garde en pédiatrie générale, p. 65. Deuxiéme édition, 1992.
15. RED BOOK. American Academy of Pediatrics, 2000.

8.8. SINDROMUL DE MALABSORBŢIE

(A. Georgescu, A. Stănescu)

Malabsorbţia defineşte perturbarea absorbţiei normale a uneia sau a mai multor substanţe nutritive (în majoritatea cazurilor, defectul vizează lipidele), cu rezultat – între altele – pierderea fecală excesivă a substanţei respective.

Acest sindrom (descris anterior şi sub numele de „sindrom celiac") reuneşte numeroase entităţi, cu diverse mecanisme patogenice (asimilaţia normală a principiilor nutritive presupune: 1) un flux secretor adecvat cantitativ şi calitativ: salivar, gastric, pancreatic, biliar, intestinal; 2) integritatea anatomică a tubului digestiv; 3) un intestin suficient de lung, cu motilitate normală; 4) o suprafaţă mucoasă integră morfofuncţional şi 5) o circulaţie sanguină şi limfatică în măsură să preia în ritm normal substanţele furnizate de mucoasa intestinală, ceea ce face incompletă orice clasificare).

Clasificare

Se folosesc criterii diverse:

• criteriul *localizării anatomice* a defectului deosebeşte:
1. malabsorbţia de origine gastrică;
2. pancreatică;

3. biliară;
4. intestinală, aceasta putând surveni prin:
   - imaturitate funcţională (prematuri);
   - tulburări congenitale de digestie şi absorbţie cu substrat biochimic cunoscut (celiachia, abetalipoproteinemia, intoleranţa la dizaharide ş.a.);
   - leziuni inflamatorii sau iritative ale intestinului subţire (antibiotice, micoze, lambliază, boala Crohn ş.a);
   - leziuni anatomice ale intestinului sau ale pediculului său vascular (inclusiv lungimea inadecvată);
   - infiltraţii ale peretelui intestinal (leucoze, limfosarcom, boala Hodgkin ş.a.);
   - acţiune antimetabolică asupra mucoasei intestinale (iradiere, neomicină ş.a.);
   - tulburări de tranzit (diarei acute etc.).

• criteriul *patogenic* distinge:
1. perturbarea digestiei (de cauză gastrică, pancreatică, hepatobiliară, enterală);
2. perturbarea absorbţiei (localizare exclusivă la intestinul subţire);
3. procese cu mecanism patogenic neclarificat (acrodermatita enteropatică, acantocitoză ş.a).

Un *criteriu practic* împarte cauzele malabsorbţiei:
1) la nou-născut: deficienţe (congenitale sau dobândite) ale dizaharidazelor, intoleranţă la proteinele laptelui de vacă, mucoviscidoza, sindromul de intestin scurt ş.a.
2) între o lună şi doi ani: deficienţe de dizaharidaze, celiachia, parazitoze, mucoviscidoză, deficienţe imunologice ş.a.;
3) după vârsta de doi ani: deficienţe secundare ale dizaharidazelor, celiachie, parazitoze, deficienţe imunologice ş.a.

• *în funcţie de aspectul scaunelor*:
1) malabsorbţie cu scaune apoase (deficit de dizaharidaze, sensibilitate la proteinele din laptele de vacă sau din soia, deficite imunologice ş.a);
2) cu scaune grăsoase (celiachie, mucoviscidoză etc.);
3) cu scaune normale (malabsorbţia vitaminei B_{12}, a acidului folic etc.).

Un alt criteriu este cel al *substanţei malabsorbite*:
- malabsorbţie a lipidelor (prin anomalii ale lipolizei şi solubilizării lipidelor, perturbarea funcţiilor hepatice şi/sau pancreatice, lungime inadecvată a intestinului subţire, anomalii de transport în celula intestinală ş.a);
- malabsorbţie a glucidelor, a proteinelor şi a altor principii nutritive.

Tabelul următor prezintă cauzele majore ale sindromului de malabsorbție (modificat după Sondheimer [10]).

I. ANOMALII ALE DIGESTIEI

1) GASTRICE: hipersecreție acidă, sindrom Zollinger-Ellison, rezecții;
2) PANCREATICE:
   - mai frecvente: mucoviscidoză, malnutriție protein-calorică cronică;
   - cauze rare: sindrom Schwachmann-Diamond, pancreatita cronică, deficiența unor enzime specifice: lipază (boala Sheldon), colipază, tripsinogen, enterokinază, pseudochiste pancreatice;
3) CAUZE HEPATOBILIARE:
   a) producție și/sau excreție deficitară a acizilor biliari conjugați: atrezia biliară (intra- și extrahepatică), hepatita neonatală, hepatita activă (acută și cronică), afecțiuni ale căilor biliare, ciroză, malabsorbția lipidelor la prematur, diferite stări colestatice (sindrom Alagille ș.a.);
   b) malabsorbție intestinală a acizilor biliari: intestin scurt (congenital sau postrezecție), hipermultiplicare bacteriană (sindromul de ansă „oarbă" sau stagnantă sau sindromul de poluare a intestinului subțire), fistule, stricturi, enterite regionale, sclerodermie, pseudoobstrucții intestinale.

II. ANOMALII ALE ABSORBȚIEI:

1) CAUZE INTESTINALE:
a) BOLI ALE MUCOASEI: infecții (bacteriene sau virale, inclusiv infecția HIV/SIDA, în care primul semn poate fi diareea cronică cu malnutriție, gastroenterită eozinofilică), infestări parazitare (*Giardia lamblia, Diphylloborium latum, Ancylostoma, Necator americanus, Cryptosporodium* ș.a.), malnutriție (marasm, Kwashiorkor);
b) ALTE AFECȚIUNI: – dermatita herpetiformă, deficitul de acid folic, iritații medicamentoase (metotrexat, antibiotice, sulfasalazină), – boala Crohn, intoleranța la proteinele din laptele de vacă sau din soia, deficiențe secundare de dizaharidaze, intoleranță secundară la monozaharide, boala Hirschprung, sprue tropical, boala celiacă, enterita de iradiere, limfoame, sindrom de colon iritabil ș.a;
c) PERTURBĂRI CIRCULATORII: ciroză, ICC;
d) STRUCTURA ANOMALĂ A TRACTULUI GASTROINTESTINAL: sindrom dumping (după gastrectomii), malrotație, incluzii congenitale în microvilozități, stenoză jejunală sau ileală, sindrom de intestin scurt (congenital sau după rezecții masive), polipoză ereditară;
e) DEFECTE ABSORBTIVE SELECTIVE, ÎNNĂSCUTE: abetalipoproteinemia, malabsorbția congenitală de acid folic sau de vitamina B_{12} (anemia pernicioasă juvenilă, deficitul de transcobalaminā II, sindromul Imerslund), cistinuria și malabsorbția metioninei, boala Hartnup, sindromul scuteculuī albastru, malabsorbție de glucoză – galactoză, deficitul primar de dizaharidaze, acrodermatita enteropatică (zinc), clorororeea congenitală, hipomagneziemia primară, intoleranța ereditară la fructoză, rahitismul hipofosfatemic familial, deficitul de glucoamilază (malabsorbția amidonului), diareea sodică congenitală, sindromul Mekes (cupru), rahitismul vitamino-D dependent;

f) BOLI VASCULARE ȘI LIMFATICE: boala Whipple, limfangiectazia intestinală, ICC, enterite regionale cu limfangiectazie, limfoame, abetalipoproteinemia.
g) CAUZE EXTRAINTESTINALE:
a) BOLI ENDOCRINE: diabet zaharat, boala Addison, hipertiroidismul, hipoparatiroidismul și pseudohipoparatiroidismul, neuroblastom, ganglioneurom;
b) DIVERSE: insuficiența renală, carcinoid, mastocitoză, deficiențe imunologice, disautonomia familială, boli de colagen (vasculite), boala Wolman, histiocitoza X.

Diagnostic

Diagnosticul în sindromul de malabsorbție se bazează pe:

Anamneză. Suspiciunea de malabsorbție este generată, de cele mai multe ori, de istoricul unor scaune anormale de mai multă vreme (săptămâni, luni). Anamneza va analiza simptomele (frecvență, număr, aspect, volum etc.), va preciza debutul și dieta (în detaliu), eventuala relație dintre ele, timpul creșterii și dezvoltării, tratamente precedente (iradiere, antibiotice, tratamente medicamentoase de lungă durată, intervenții chirurgicale), boli anterioare (parazitoze etc.), călătorii în zone tropicale.

De subliniat că nu rareori motivele internării sunt simptome extradigestive (sângerări, anemie, fracturi patologice ș.a.).

Examenul clinic, complet și minuțios, va insista asupra evaluării stării de nutriție, a anemiei, hipovitaminozelor (rahitism etc.), stării psihice, semnelor de deficiență endocrină.

Creșterea deficitară (staturo-ponderală) este un element comun multora dintre cauzele de malabsorbție. Entitățile care produc defecte generalizate de asimilație tind a prezenta o simptomatologie similară; distensia abdominală, „topirea" țesutului muscular cu pierderi ponderale, scaune voluminoase, decolorate, fetide.

Examenul clinic va fi urmat de examenul complet al scaunelor.

Investigații paraclinice

Multitudinea cauzelor impune prealabila conturare a unei idei clinice privind obiectivele investigației.

În acest sens se va încerca întâi confirmarea malabsorbției, de regulă prin două teste screening: dozarea lipidelor fecale și testul excreției urinare a D-xilozei. Într-o a doua etapă se va urmări precizarea substanțelor malabsorbite, pentru ca în cea de-a treia etapă să se încerce precizarea diagnosticului morfopatologic.

Explorarea funcțională a digestiei și absorbției începe cu:

1. *Examenul coprologic*
   - macroscopic (scaune colectate pe 24 h): aspect, volum, consistență, omogenitate, miros, culoare, prezența unor elemente anormale (mucus, sânge, fibre conjunctive etc.);
   - microscopic (efectuat întotdeauna pe scaun proaspăt emis): prezența de grăsimi neutre, acizi grași, fibre musculare, exces

de amidon, ouă de paraziți º.a. (examenul microscopic nu aduce date suplimentare față de cel macroscopic);
- chimic: dozarea acizilor organici, amidonului, acidului lactic (permit aprecierea florei colice);
- bacteriologic (se poate recolta conținutul jejunoileal necontaminat).

2. *Testele pentru malabsorbția lipidelor* încep cu determinarea cantitativă a grăsimilor din fecale (colectate pe 72 de ore și necontaminate de urină), steatoreea definindu-se prin eliminarea fecală a peste 5% din lipidele ingerate, la copilul peste un an și a peste 10-15% la sugarul 0-1 an (nou-născutul prematur pierde în mod normal 25-35% din lipidele ingerate). Coeficientul de absorbție a lipidelor se calculează astfel:

$$\frac{gr.\ ingerate(g) - gr.\ excretate(g)}{gr.\ excretate(g)} x100$$

În steatoreea masivă, pierderile fecale pot depăși cantitatea de lipide ingerate (excreție anomală a acestora).

Alte metode: nivelul carotenului și al folatului seric (à jeun), testul toleranței la vitamina A, numărarea chilomicronilor, turbiditatea postprandială a serului, colesterolemia, dovezile carenței de vitamine liposolubile (A, D, E, K), absorbția lipiodolului º.a.

Testele de absorbție a lipidelor marcate radioactiv (I^{131}) conferă rezultate exacte, dar nu sunt o explorare de rutină, iar testul cu D-xilază oferă date valoroase și pentru absorbția lipidelor (pe lângă cele privind absorbția glucidelor).

3. *Testele pentru malabsorbția glucidelor.* Cel mai simplu test orientativ este pH-ul fecal (anormal peste pH-ul < 6) și cercetarea glucozei și a substanțelor reducătoare în fecale.

Toleranța pentru mono- sau dizaharide specifice se testează prin dozarea glicemiei după ingestia unor doze-test (urmărind concomitent și răspunsul clinic): pentru lactază 2 g/kgc, în soluție 1/5 p.o. sau pe sondă, în decurs de 15 minute (glicemia, dozată la fiecare 30 minute, crește în mod normal cu cel puțin 20 mg% față de nivelul inițial). Pentru zaharază este normală creșterea glicemiei cu ≥ 40 mg% (testul fiind identic în rest). Suspiciunea malabsorbției glucozei sau galactozei impune testarea toleranței la aceste monozaharide (câte 1 g/kgc), valorile normale fiind identice testului cu lactază (toleranța la fructază se testează cu 0,5 g/kgc).

Alte teste: bilanțul cu glucide marcate (carbon radioactiv), dozarea acidului lactic fecal, puncție bioptică intestinală (PBI) cu examen histologic și histochimic º.a.

Un test extrem de sensibil este dozarea H în aerul expirat (glucidele neabsorbite trec în colon, unde sunt metabolizate de către bacterii, cu eliberarea stoichiometrică de ioni de H care sunt absorbiți de colon, ajungând în sistemul venos și eliberați la plămân. Dozat în părți per milion (ppm), testul detectează și malabsorbția asimptomatică de glucide (au semnificație anormală valori > 20 ppm).

Testul cu D-xilază (pentază cu metabolizare minimă, absorbită activ integral la nivel jejunal, independent de activitatea dizaharidazelor și/sau de funcția pancreatică) exprimă absorbția jejunală a glucidelor și a lipidelor și se poate efectua:
- fie evaluând procentul excreției urinare (după o doză de 5 g D-xilază în soluție 5%, p.o. sau pe sondă) în următoarele 5-6 ore (o absorbție jejunală normală este atestată de prezența în urina acestor 5-6 ore a > 25% din cantitatea ingerată);
- fie dozând valorile sanguine (mai ales la sugar, care nu urinează la cerere) ale D-xilozei la 30-60 de minute de la doza orală de 0,5-1 g/kgc (sau 14,5 g/m^2 s.c.), doza maximă fiind de 25 g, în soluție 10%. Nivelul normal este > 25% (la cei mai mulți copii, valorile sunt chiar de 30-40 mg%). Rezultate fals negative sau pozitive îl fac mai puțin indicat astăzi, testul cu D-xilază depinzând și de funcția renală, volumul extracelular, fixarea hepatică, tranzitul digestiv, metabolizarea tisulară º.a

4. *Testele pentru malabsorbția proteinelor* au valoare limitată: proteinemia, electroforeza proteinelor serice, azotul fecal, aminoacidemia după un prânz-test de cazeină, dozarea alfa-1 antitripsinei (rezistentă la digestie) în fecale º.a. Metoda cu izotopi radioactivi este cea mai exactă, dar este departe de a fi o metodă de rutină. În general însă, malabsorbția proteinelor este corelată cu steatoreea, absența acesteia excluzând, de regulă, enteropatia cu pierdere de proteine.

5. *Testele pentru malabsorbția altor principii nutritive* pot fi necesare uneori pentru evaluarea acidului folic și a vitaminei B_{12} (nivelul seric, testul Schilling, cu vitaminã marcată, cu și fără adaos de factor intrinsec), a calciului și fosforului (bilanț fosfocalcic etc.).

6. *Imagistica* poate avea un rol în diagnostic.
- echografia poate depista modificări pancreatice, anomalii biliare, calculi etc;
- examenul radiologic al tubului digestiv contribuie și el la precizarea unor cauze de malabsorbție.

7. *Dozarea clorului sudoral* este esențială în mucoviscidoză (crește concentrația tuturor electroliților, semnificative fiind valori de peste 60 mEq/l pentru clor și de peste 70 mEq/l pentru sodiu).

8. *Biopsia intestinală peroralã* include examene histologice (și de microscopie electronică), histochimice º.a.

9. *Explorarea funcțională a ficatului și a pancreasului exocrin* este importantă în detectarea unor cauze de malabsorbție.

10. *Profilul nutrițional* este indicat în toate cazurile (hemogramă, colesterol, proteinemie, electroliți, sideremie etc.).

11. *Alte investigații* pot fi necesare de la caz la caz: biopsie rectală, investigații imunologice, endocrinologice. De asemenea, se pot dovedi utile și o serie de teste constând din suprimarea și reintroducerea unor principii nutritive (de exemplu glutenul), teste de permeabilitate intestinală

(cu lactulozã), tehnici de perfuzie intestinalã, teste pentru poluarea bacterianã a intestinului subþire, examene coproparazitologice etc.

Tratament

Tratamentul include unele mãsuri comune, menite sã-i contrabalanseze efectele: dietã bogatã caloric ºi proteic, sãracã în lipide sau glucide (dupã caz), eventual cu trigliceride cu lanþ mediu (MCT), suplimente vitaminice (cele liposolubile – de preferat – în forme miscibile cu apã) º.a.

MALABSORBÞIA GLUCIDELOR

Dizaharidazele specifice (DZS: lactaza, maltaza, izomaltaza, zaharaza) sunt localizate în marginea "în perie" a celulelor epiteliului intestinal (mai ales în jejun ºi ileonul proximal). Dupã vârsta de 1 an, activitatea lactazei scade progresiv, rareori menþinându-ºi la adult nivelul din primul an de viaþã. Monozaharidele rezultate din acþiunea DZS se absorb pasiv (pentozele) sau activ (glucoza, fructoza, galactoza). Deficitul de DZS poate fi primar (determinat genetic, adesea familial, implicând exclusiv o DZS, persistând toatã viaþa ºi însoþindu-se de o histologie normalã a intestinului subþire) sau secundar (mai frecvent). Situarea DZS în cea mai superficialã zonã a epiteliului intestinal le face vulnerabile la lezarea mucoasei (care determinã deficienþe, de obicei tranzitorii ale acestor enzime). Deºi aceste deficienþe secundare sunt de regulã globale, lactaza este totdeauna cea mai afectatã deoarece are nivelul cel mai scãzut (ºi situarea cea mai superficialã). În deficitul secundar de DZS, biopsia intestinalã relevã leziunile caracteristice bolii primare.

Clasificare

I. Deficienþe primare (congenitale):

1. ale absorbþiei monozaharidelor (glucozã ºi galactozã)
2. ale absorbþiei dizaharidelor (lactozã, zaharozã, maltozã)

II. Deficienþe secundare (dobândite) determinate de infecþii enterale, MPC severã, BC, FKP, colitã ulcerativã, infestare excesivã cu *Giardia lamblia*, rezecþii gastrojejunoileale largi, medicamente (neomicina, colchicina) etc.

Fiziopatologie. Dizaharidul nehidrolizat nu este absorbit ºi va acþiona (în lumenul intestinal) ca un hidrogog osmotic, determinând deplasarea apei în lumen ºi favorizând apariþia unei diarei apoase. În ileonul distal ºi, mai ales, în colon bacteriile fermentează zaharul, rezultând acizi organici cu 2-4 atomi de carbon (lactic, acetic) care cresc ºi ei conþinutul de apã din lumen.

Tabloul clinic este destul de caracteristic: diaree cronicã, severã, de tip fermentativ (scaune apoase, spumoase, explozive, acide, cu iritaþii anorectale secundare), colici abdominale, vãrsãturi, deshidratare, acidozã, malnutriþie (uneori severe). Adesea se asociazã anorexia, iritabilitate ºi/sau letargie. Apariþia steatoreei (care lipseºte iniþial) anunþã lezarea semnificativã a intestinului subþire. În cazurile diagnosticate tardiv leziunile mucoasei devin ireversibile ºi duc la enteropatie cu

pierdere de proteine sau la diaree rebelã. La copilul mare, pe mãsura creşterii, toleranţa pentru zahãrul malabsorbit se ameliorează progresiv.

Diagnostic. Diareea cronicã sau recidivantă ridică suspiciunea de malabsorbţie a glucidelor, diagnosticul bazându-se pe pH-ul fecal < 5,5, prezenţa substanţelor reducătoare în fecale, curba plată a glicemiei după încărcarea cu dizaharidul respectiv (o creştere normală a glicemiei la 1 h de la ingestia a 2-2,5 g dizaharid/kgc şi lipsa oricărui simptom în următoarele 2-6 h exclud malabsorbţia acestuia) şi pe scăderea (sau absenţa totală) a activităţii dizaharidazelor în fragmentul de mucoasă obţinut pri PBI. Testul suveran rămâne dozarea H în aerul expirat. Unii radiologi accentuează asupra hipermotilităţii intestinale după administrarea de lactoză.

Deficitul congenital de lactază este rar, mai frecvent fiind cel de zaharază şi izomaltază (malabsorbţia congenitală a glucozei şi galactozei este foarte rară). Deficitul secundar de lactază este cel mai frecvent tip de malabsorbţie a glucidelor întâlnit în practică.

Tratamentul este exclusiv dietetic, constând din excluderea din dietă a glucidului implicat. În cazuri rare, sugarii au o intoleranţă absolută la glucide, fiind indicată excluderea totală a acestora din alimentaţie.

Prognostic. În tipul primar, deficitul enzimatic durează, cel puţin teoretic, toată viaţa (în deficitul de lactază sau zaharază toleranţa faţă de zaharul respectiv tinde să crească cu vârsta). În formele secundare, prognosticul este cel al bolii de bază (este de subliniat că toleranţa normală pentru lactază poate fi redobândită abia după mai multe luni de la o leziune acută a mucoasei, de ex. după o gastroenterocolită acută).

Bibliografie selectivă

1. AMENT M.E.: *Malabsorbtion syndrome in infancy and childhood*. J. Ped. 81:685 şi 81:867, 1972.
2. AMENT M.E. et al: *Fibrooptic upper endoscopy in infants and childrens*. Pediatr. Clin. North Am.: 35:141, 1988.
3. BRANSKI D. et al: *Chronic diarrhea and malabsorption*, Pediatr. Clin. North Am.: 43:307, 1996.
4. CIOFU E.P., CIOFU C.: *Esenţialul în pediatrie*, Ed. Medicală Amaltea, pag. 324, 1997.
5. GEORGESCU A.: Curs pentru studenţii facultăţii de Medicină anul VI, 2000.
6. SONDHEIMER J.M.: *Malabsorption Syndrome*. In Current Pediatric Diagnosis and Treatment, 14st Ed. (Hay W.W. Jr. et al Edts.), Lange Medical Books/McGraw-Hill, p. 544, 1999.
7. TAWSAN-SORIANO K., LAKE A.M.: *Malabsorption in childhood*. Pediatr. Rev.: 17; 135, 1996.
8. ULSHEN M.: *Malabsorptive disorders*. In Nelson Textbook of Pediatrics, 16th Ed. (Behrman R.E. et al. Edts.), W.B. saunders Co., p. 1159, 2000.

BOALA CELIACĂ (B.C.) (A. Georgescu, A. Stănescu)

Definiție. B.C. este o intoleranță permanentă la glutenul de grâu, apărând la indivizi susceptibili genetic, caracterizată prin leziuni ale mucoasei intestinale, *reversibile* după excluderea glutenului din alimentație și *reproductibile* prin reintroducerea glutenului.

Sinonime: celiachie, sprue celiac, sprue netropical, enteropatie glutenică (prin sensibilizare la gluten), boala Gee-Herter-Heubner.

Incidență: mai frecventă în Europa de nord. B.C. are o incidență estimată la 1/1000 – 1/5000 nou-născuți și este neobișnuită la populația neagră. Numeroasele forme atipice sau asimptomatice, depistate prin metode serologice, fac ca B.C. să fie considerată subdiagnosticată, unii avansând o incidență de 1 – 2%, astfel apărând ca una din cele mai frecvente boli cronice.

Etiopatogenie. Boala este declanșată (agravată) de ingestia glutenului de grâu, secară, orz, ovăz (unii scot ovăzul de pe listă, dar fără argumente convingătoare).

Glutenul este fracțiunea proteică, insolubilă în apă, a făinei, el reprezentând cca. 10% din greutatea acesteia și este format din glutenină și gliadină, aceasta din urmă, alcoolo-solubilă, fiind responsabilă de malabsorbția lipidelor din B.C. (între efectele ei se numără și reducerea duratei de viață a enterocitului de la normalul de 3 – 4 zile la 1 – 2 zile).

B.C. poate fi declanșată (agravată) și de varietate de stres-uri nespecifice: infecții (enterale sau cronice), traume psihoemoționale etc.

Se consideră că boala este rezultatul interacțiunii a 3 factori: glutenul, predispoziția genetică și factorii de mediu. Predispoziția genetică este sugerată de prezența bolii la gemenii monozigoți (în aproape 100%din cazuri), la până la 5 – 10% dintre rudele de gradul I ale bolnavului și de asocierea cu anumite antigene leucocitare umane (HLA-B8, DR-3, DR-4, DR-7 și DQW2).

Patogenia B.C. este complexă, în prezent (deși mecanismul intim nu este elucidat) fiind considerată drept o enteropatie mediată imun, implicând atât imunitatea celulară cât și pe cea umorală, rezultatul fiind lezarea mucoasei intestinale.

Deși asociază adesea malabsorbția glucidelor (pierdere generalizată a enzimelor din marginea „în perie") și uneori a proteinelor, defectul de bază în BC este malabsorbția lipidelor (pe care le regăsim în fecale, hidrolizate aproape total).

Tablou clinic. *Debutul* survine de regulă între 6 – 24 de luni (introducerea precoce a glutenului în dietă coboară vârsta de debut). Alimentația la sân întârzie debutul, fără a modifica frecvența bolii. BC nu este niciodată prezentă de la naștere, creșterea și dezvoltarea fiind perfect normale până la debut. Boala apare foarte rar după vârsta de 3 ani, dar se cunosc cazuri cu debut la vârsta școlară sau chiar la adult.

În general, BC debutează insidios, urmând adesea unor episoade acute (digestive sau respiratorii), cu vindecare incompletă (persistă

scaune modificate: voluminoase, fetide, spumoase) cu stagnare ponderală (ulterior și staturală). Se estimează că cca. 10% dintre copiii trimiși la endocrinolog pentru întârzierea creșterii staturale ar avea de fapt BC. Adesea, aceşti copii au şi o hidrolabilitate accentuată.

Dacă la cei mai mulți copii manifestarea inițială este diareea, sunt frecvente și modalități de debut atipice, cu: fracturi (osteoporoză), hemoragii digestive, vărsături, anorexie ș.a.

În *perioada de stare*, triada clasică a bolii include: diaree, mărirea de volum a abdomenului și denutriție (în formele severe malnutriția este progresivă, asociind semnele deficitelor secundare malabsorbției).

- *diareea*, intermitentă inițial, devine permanentă, aspectul scaunelor devenind caracteristic: voluminoase (până la de 8 – 10 ori volumul normal), păstoase (neformate), deschise la culoare, lucioase, spumoase, grăsoase (unsuroase), fetide, plutind la suprafața apei (la vârsta școlară diareea poate lipsi).
- *vărsăturile*, notate mai rar, pot preceda debutul bolii.
- *anorexia*, prezentă de regulă de la debut, poate fi uneori simptomul predominant (chiar unic).
- *emacierea și oprirea creșterii și dezvoltării* (malnutriție cronică) apar în cazurile severe, prelungite. Țesutul celular subcutanat "se topește" (mai ales la nivelul feselor și membrelor, care apar emaciate, cu pielea flască, atârnând „în pliuri"), ca și masele musculare, cu hipotonie marcată.
- *aspectul general al copilului* este caracteristic: emaciat, cu extremități subțiri, în contrast cu fața „plină" și cu abdomenul mult mărit de volum, proeminând înaintea pelvisului (în ortostatism) și etalându-se pe flancuri în clinostatism („abdomen de batracian"), datorită hipotoniei musculare și – mai ales – acumulării de gaze în intestinul hipoton, cu peristaltism perturbat (la copiii cu anorexie severă distensia abdominală poate fi doar moderată).
- *abdomenul* este flasc și timpanic, fără circulație colaterală, cu ficat și splină în limite normale.
- pot fi prezente edeme declive (hipoproteinemie), care păstrează godeul, uneori degete hipocratice.
- deficitul statural poate fi și el marcat (întârzierea creșterii și maturației scheletului poate deveni permanentă la cei netratați). Diagnosticul precoce poate surprinde BC în faze incipiente de emaciere (foarte rar aportul alimentar excesiv poate compensa pierderile, copilul putând apărea chiar obez).
- *anemia* (ca și *deficiențele vitaminice*) sunt adesea prezente, aceasta (notată mai ales la copilul mare) fiind de regulă microcitară și rezistentă la terapia p.o. cu fier. În cazuri severe, prelungite, apar semnele carenței de vitamine liposolubile: rahitism, osteomalacie (uneori tetanie), hipoprotrombinemie (uneori severă),

semnele carenței de vitamina A. Rareori pot apărea și carențe de vitamine hidrosolubile, mai ales din grupul B.

- *modificări de comportament* sunt frecvente și pot fi profunde, îngreunând adesea îngrijirea copilului „celiac": irascibil, capricios, cu explozii de furie alternând cu perioade de apatie (până la letargie). Somnul este și el perturbat. Dispariția completă, fără sechele, a tabloului neuropsihic este regula (este paralelă cu ameliorarea clinică).
- *„criza celiacă"* poate întrerupe brusc evoluția cronică a BC, prin scaune apoase, abundente, vărsături frecvente, deshidratare (uneori dramatică), cu scădere ponderală masivă și acidoză (hidrolabilitate excesivă!). Urgență medicală majoră, criza celiacă poate fi declanșată de infecții respiratorii acute (mai ales) sau de abateri dietetice chiar minime. Radiografia poate evidenția niveluri de lichid în ansele intestinale destinse, sugerând obstrucția mecanică. Crizele celiace survin rareori după vârsta de 2 ani.
- la copilul mare și adolescent simptomele digestive sunt mai rare (pot chiar lipsi), putând prezenta: deficit de creștere, defecte de smalț dentar, stomatită aftoasă recidivantă, dermatită herpetiformă, anemie feriprivă, manifestări hemoragice, artralgii (artrite), fracturi, pubertate întârziată, ocazional diabet zaharat, ș.a. Astfel s-au conturat diverse forme clinice de BC: tipice, atipice, asimptomatice sau latente, silențioase. Cazurile nediagnosticate pot evolua către complicații la distanță: osteoporoză, osteomalacie, defecte de smalț dentar, infertilitate, tulburări neuropsihice, malignități (limfomul intestinal cu celule T ar fi de 40 de ori mai frecvent la celiacii netratați față de populația generală).
- de menționat că se raportează o prevalență crescută a celiachiei la copiii cu deficiență selectivă de IgA, artrită reumatoidă juvenilă, tiroidită, hipotiroidism, boală Addison, anemie pernicioasă, alopecie, sindrom Down, sindrom Williams.
- la adult se notează frecvent ataxia (afectare cerebeloasă), la copil asociindu-se uneori convulsii (epilepsie parțială cu paroxisme occipitale), într-un caz descriindu-se microcefalie și areflexie reversibile după dieta fără gluten.

Tabloul paraclinic relevă:

1. *Malabsorbția lipidelor:* steatoree (35-85% din grăsimile ingerate se regăsesc în fecale, acestea apărând normal hidrolizate);
2. *Malabsorbția glucidelor*: curbă plată a toleranței la glucoză p.o, deși digestia acestora este normală (sau descris și deficiențe secundare de dizaharidaze);
3. *Testul cu D-xiloză* denotă afectarea intestinului proximal.
4. *Malabsorbția proteinelor:* hipoproteinemie (eventual edeme) indicator valoros al severității BC, excreție crescută de azot în fecale ș.a.
5. *Malnutriția și carențele secundare* sunt evidențiate de: anemie feriprivă, hipoprotrombinemie, rahitism (semne biologice și radiologice: osteoporoză, fracturi spontane, întârzierea apariției nucleilor de osificare etc.), hipomagneziemie, deprimarea imunității celulare.
6. *Imagistica.* Radiologia arată aspecte relativ caracteristice, dar nespecifice: segmentare și fragmentare („pensare") a coloanei baritate jejuno-ileale, ce poate fi exacerbată de adausul de gluten în prânzul baritat, anse dilatate, dispariția desenului fin al mucoasei, modificări de tranzit, hipersecreție, ș.a. Examenul radiologic este util și pentru excluderea anomaliilor congenitale care pot da steatoree.
7. *Serologia* s-a dezvoltat, creând teste screening neinvazive pentru depistarea precoce a BC, inclusiv a cazurilor atipice și a rudelor afectate ale bolnavului.
   - Anticorpii antigliadină (AGA) cu structură de IgG și A au o sensibilitate de 89-100% și o specificitate de 86 (IgG) – 95,5% (IgA), putând fi însă prezenți și în alte boli (enteropatia asociată cu proteinele laptelui de vacă, boala Crohn, dermatita herpetiformă).
   - Anticorpii antiendomissium (EMA), cu structură de IgA, au o sensibilitate de aproape 100% și o specificitate de circa 98%. Utilizarea concomitentă a acestor 2 teste conferă valori predictive (pozitive și negative) de aproape 100%.
   - Anticorpii antitransglutaminază tisulară (tTGA), determinați prin metoda ELISA, au o sensibilitate și o specificitate asemănătoare anticorpilor antiendomissium, în plus sunt ușor de standardizat și nu necesită utilizarea de țesut uman sau animal. În plus, ei sunt prezenți și la cei cca. 2 – 3% celiaci cu deficiență de IgA și sunt valoroși și în depistarea cazurilor asimptomatice sau a grupelor de risc (rude de gradul I ale bolnavului).
   - Anticorpii antireticulină de tip R1 (R1-ARA), depistați prin imunofluorescență indirectă, sunt un test sensibil și specific pentru BC (ei dispar pe măsura refacerii mucoasei și reapar la ingestia de gluten).

Serologia a înlocuit unele teste utilizate anterior (folatul seric, excreția urinară a acidului 5-hidroxiindolacetic sau chiar testul cu D-xiloză sau dozarea lipidelor fecale).

8. *Cercetarea antigenelor de histocompatibilitate* evidențiază faptul că, în Europa de Nord, până la 98% dintre celiaci au alele de histocompatibilitate DQ2 și antigene leucocitare umane de tip HLA B8, DR3, DR7 și DQw2.
9. *Biopsia intestinală perorală* rămâne „standardul de aur" al diagnosticului, confirmarea histologică fiind obligatorie în suspiciunea de BC.
   - Macroscopic (lupă, microscop de disecție), mucoasa apare palidă, netedă, evocând „asfaltul fisurat".

- Microscopic se descriu leziunile difuze caracteristice (dar nu specifice!) care permit o stadializare histopatologică (Marsh):
  - atrofie vilozitară (apar turtite, îngroşate, amputate, fuzionate, în final mucoasa devenind netedă);
  - adâncirea şi lărgirea criptelor Lieberkühn, ale căror celule epiteliale (de aspect normal şi cu numeroase mitoze) migrează foarte puţin sau deloc către vârful vilozităţilor, crescând rata pierderilor de celule epiteliale în lumen;
  - infiltrat inflamator cu celule rotunde (plasmocite, limfocite, eozinofile, PMN) în lamina propria;
  - alte modificări: suprafaţa epiteliului vacuolată, creşterea numărului de limfocite în epiteliul mucoasei, turtirea celulelor epiteliale ale mucoasei vilozitare (din cilindrice devin cuboide, cu nuclei picnotici).
- Microscopia electronică arată în plus neregularitate, scurtare şi fuzionare a microvilozităţilor şi pierderea platoului striat („marginea în perie") a celulelor epiteliale.

Durata de viaţă a enterocitelor e redusă de la 3 – 4 zile la 1 – 2 zile.

Caracteristică este *reversibilitatea* (lentă!) a aspectelor descrise la dieta fără gluten şi *reproductibilitatea* lor la reintroducerea glutenului.

Puncţia bioptică intestinală (PBI) este valoroasă şi pentru urmărirea evoluţiei BC. Morfologia mucoasei intestinale reflectă severitatea şi durata bolii. Interpretarea histologică impune orientarea corectă a fragmentului de mucoasă şi corelarea aspectului său cu zona din care a fost recoltat (de exemplu, duodenul are, în mod normal, vilozităţi mai „boante"). Cele mai intense leziuni se găsesc în intestinul proximal (uneori ele pot fi parcelare), extinzându-se distal pe distanţe variabile (de aici grade diferite de malabsorbţie), direct proporţionale cu gravitatea bolii.

Diagnosticul se face în etape:
- demonstrarea malabsorbţiei lipidelor (steatoree);
- eliminarea altor cauze de steatoree;
- abia apoi punându-se problema BC.

PBI este obligatorie pentru diagnostic (instituirea unei diete fără gluten, în absenţa puncţiei este o greşeală!). În prezenţa tabloului clinic, cu modificările caracteristice ale PBI şi cu titruri semnificative ale anticorpilor menţionaţi, diagnosticul de BC poate fi pus, în general, pe baza aspectului concludent al unei singure PBI.

În următoarele situaţii:
- copil sub vârsta de 2 ani
- diagnostic incert (tablou incomplet sau necaracteristic), se recomandă protocolul clasic al celor 3 PBI: prima (care face diagnosticul foarte probabil), anterior instituirii dietei, a doua după 1 – 2 ani de dietă fără gluten (refacerea histologiei mucoasei face extrem de probabil diagnosticul) şi cea de a treia la minimum 3 săptămâni de la reintroducerea glutenului în dietă („provocare"), biopsie care – demonstrând reapariţia modificărilor histologice ale mucoasei (paralelă cu recăderea clinică) – face diagnosticul indubitabil.

Certitudinea diagnostică este indispensabilă pentru indicarea unei diete de excludere „pe viaţă" (intoleranţa la gluten fiind permanentă la aceşti bolnavi).

Societatea europeană de gastroenterologie şi nutriţie pediatrică (ESPGAN) recomandă, la copilul peste 2 ani, doar prima PBI dacă dieta fără gluten a adus vindecarea clinică şi normalizarea serologiei specifice BC.

Diagnosticul este susţinut şi de ameliorarea evidentă a tabloului clinic (uneori spectaculară, alteori mai lentă), cu normalizarea scaunelor, revenirea apetitului, remisiunea tulburărilor de comportament, refacerea deficitului pondero-statural, ş.a. (recuperarea ponderală totală necesită 6 – 12 luni, iar reluarea creşterii staturale cu 2 – 3 luni mai mult). Leziunile histologice ale mucoasei dispar după 3 – 12 luni (uneori însă după mai mulţi ani!).

Diagnosticul diferenţial poate aduce în discuţie uneori alte cauze de atrofie a mucoasei intestinale: intoleranţa la proteinele din laptele de vacă sau din soia, enterite cu rotavirus, giardiaza, sprue tropical, kwashiorkor, deficienţe imunologice, enteropatia autoimună, enteropatia familială, gastroenterita eozinofilică, ş.a.

Prognostic. Regula este la o dietă corectă, ameliorarea şi vindecarea clinică şi histologică, dar potenţialul patogen al BC persistă toată viaţa! Posibile recăderi pot ţine de infecţii sau de abateri dietetice. Intelectul copiilor cu BC nu este afectat permanent, el normalizându-se paralel cu tabloul clinic. Moartea este neobişnuită în celiachie.

Se citează drept posibile complicaţii: osteoporoza (osteopenia), jejunoileita ulcerativă, ciroza biliară primitivă, menarha întârziată, infertilitatea, diverse grade de afectare a creşterii şi dezvoltării, toate acestea în condiţiile nerespectării stricte a unei diete „pe viaţă".

La vârsta adultă s-au notat, la celiacii cu o dietă incorectă proces maligne (faringe, esofag, stomac şi intestin, inclusiv limfom intestinal cu celule T). Acordul este unanim cu privire la efectul profilactic faţă de acestea al dietei lipsite de gluten ca şi asupra faptului că nu se cunoaşte nici un efect nociv al acestei diete urmate toată viaţa!

Tratament. Singurul tratament eficace în BC este excluderea TOTALĂ şi PERMANENTĂ din alimentaţie a glutenului de grâu, secară, orz şi (contestat de unii) ovăz. O dificultate majoră este aceea că multe preparate alimentare din comerţ conţin făină de grâu care nu totdeauna apare pe lista ingredientelor. Succesul terapeutic în BC depinde de menţinerea unei bune stări de nutriţie a copilului, de tratarea promptă a complicaţiilor intercurente (infecţii) şi de evitarea stresului psihologic. Tratamentul se poate împărţi în 3 stadii:

1. Tratamentul crizei celiace (când este cazul) constă în reechilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică, cu corectarea hipokaliemiei, hipo-

calcemiei, hipomagneziemiei şi a hipoproteinemiei (administrarea i.v. a potasiului, soluţiilor alcaline şi albuminei poate agrava o hipocalcemie latentă, declanşând tetanie şi convulsii, caz în care se adaugă calciu i.v., apoi p.o.). Persistenţa tetaniei sau a convulsiilor impune adăugarea sulfatului de magneziu i.m. sau i.v. În cazurile severe pot deveni necesare perfuzii cu ACTH sau cu hidrocortizon (N.B.: în BC corticosteroizii sunt indicaţi – cu rare excepţii – exclusiv în criza celiacă!).
Prezenţa concomitentă a infecţiei parenterale impune o antibioterapie adecvată.

2. După 1 – 3 zile de reechilibrare parenterală, copilului cu criza celiacă i se reia alimentaţia (când starea sa clinică o permite). Când diagnosticul este incert se va exclude orice tip de amidon, se reduce aportul lipidic şi se exclude laptele (lactoza este prost tolerată în stadiile iniţiale ale BC, prin deficit secundar de dizaharidaze) şi se creşte aportul proteic la 6 – 8 g/kgc/zi. Se administrează: brânză de vaci, preparate de lapte fără lactoză, glucoză, banane, în cantităţi progresiv crescânde pe măsura revenirii apetitului (în absenţa diareei sau vărsăturilor). Durata acestui regim restrictiv nu va depăşi 1 – 6 săptămâni.
3. Când diagnosticul de BC devine cert, se instituie tratamentul permanent în care dieta ocupă locul central, cu excluderea totală a cerealelor menţionate şi a derivatelor lor (în formele uşoare nu mai este necesară nici o altă măsură terapeutică).

În formele severe sau cu remisiuni incomplete, dieta va fi mai strictă (permise doar: carne, ouă, unele fructe şi vegetale), excluzându-se orezul, laptele şi derivatele, fructele şi vegetalele crude etc. La dispariţia simptomelor şi reluarea creşterii ponderale stabile se introduc, pa rând (la intervale de 2 – 7 zile), în ordinea preferată de copil: lapte, vegetale parţial prelucrate sau chiar crude, fructe ş.a. Reapariţia disconfortului abdominal sau a diareei impune excluderea alimentului incriminat pentru 3 – 6 luni. În general, oricare dintre aceste alimente va fi mai bine tolerat dacă este prelucrat termic şi administrat în porţii mai mici.

Absenţa ameliorării după 3 – 6 luni de dietă corectă semnifică de regulă un diagnostic eronat.

Dieta, individualizată în funcţie de vârstă, nevoi nutritive, severitatea bolii, răspunsul terapeutic, apetit ş.a. va fi riguros supravegheată (aportul proteic va fi de 6 – 8 g/kgc/zi, iar cel caloric sporit cu cca. 25%).

Alimente permise: lapte şi derivate, ouă, carne, vegetale (cartofi, dovlecei, fasole verde, morcovi, mazăre, napi, roşii, soia, sfeclă, sparanghel, măsline), fructe (ananas, banane, caise, marmeladă de mere, pere, piersici), unele cereale (porumb, orez, hrişcă, făină de grâu din care s-a eliminat complet glutenul), deserturi cu gelatină, miere, zahăr, jeleuri.

Alimente interzise: pâine şi produse de panificaţie (paste făinoase, prăjituri, etc.), supe conservate, înghetată din comerţ, preparate dietetice comerciale, budinci, sosuri, mezeluri, conserve, maioneze, preparate comerciale de carne, creme, ciocolată, bomboane, bere. Subliniem din nou

faptul că prezenţa făinei de grâu într-o vastă gamă de produse face adesea foarte dificilă excluderea totală a glutenului! Complianţa la dieta lipsită de gluten poate fi urmărită cu markerii serologici (anticorpii dispar la dieta corectă şi reapar – mai ales tTGA – chiar la abateri minime de la aceasta).

Alte măsuri terapeutice (indicate când creşterea ponderală a copiilor trataţi este nesatisfăcătoare în primele luni de dietă fără gluten) sunt:

- suplimente de enzime pancreatice;
- aport vitaminic suplimentar (mai ales cele liposolubile, vitamina C şi cele din grupul B), la nevoie chiar parenteral;
- fier (în anemia feriprivă) sau acid folic (în cea macrocitară);
- calciu (mulţi preferă lactatul) p.o., mai ales când persistă steatoreea.
- corticoterapia (indicată în criza celiacă) poate fi încercată în cazul deteriorării persistente a stării generale (în ciuda dietei stricte), putând induce remisiuni spectaculare. Dozele iniţiale de 1 – 2 mg/kgc/zi se reduc rapid la un minim la care se menţine remisiunea (adesea sunt suficiente 2,5 – 5 mg/zi).
- Asanarea focarelor de infecţie este importantă (focare ORL, dentare, parazitoze ş.a.).
- Îngrijirile psihoemoţionale au o mare valoare (se va explica natura bolii, riscurile ei, importanţa respectării stricte a dietei toată viaţa – este util ca această dietă să fie urmată şi de către ceilalţi membrii ai familiei), evitarea privărilor emoţionale şi a exceselor.

Bibliografie selectivă

1. GARCIA–CAREAGA, M.; KERNER, J.A.: *Celiac disease* in „Nelson – Textbook of Pediatrics" 17th Ed., Behrman, R.E.; Kliegman, R.M.; Jenson H.B. (Edts.) W.B. Saunders Co., 2004, p. 1264.
2. HOFFENBERG, E. (and collab.): *Transglutaminase antibodies in children with a genetic risk for celiac disease*. J. Pediatr. 2000; 137: p. 356 – 360.
3. CATASSI, C. (and collab.): *Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease*. JAMA 2002; 287: p. 1412 – 1418.
4. LEŞEANU, G.: *Boala celiacă,* în Pediatria – Tratat Ed. I, CIOFU, E.P.; CIOFU, C. (Edts), Ed. Medicală, 2001, p. 567.

8.9. REFLUXUL GASTROESOFAGIAN (I. Anca)

Definiţie

Refluxul gastroesofagian este definit ca revenirea unei cantităţi anormale de conţinut gastric în esofag, având consecinţe gastrointestinale, respiratorii şi/sau neuro-comportamentale.

- vârful de incidenţă 1-4 luni;
- factorii declanşatori, favorizanţi:
- poziţionarea supină;
- unele alimente şi medicamente, atmosfera poluată (fumat) – vezi conduita.

Patogenie

Reflux prin regurgitație fiziologică

- toți sugarii și copiii prezintă ocazional reflux;
- sunt considerate normale scurtele episoade de reflux postprandial;
- trebuie evidențiat refluxul fiziologic de cel patologic.

Reflux prin regurgitație patologică

Diferă în două moduri de cel fiziologic:

1. *Cantitativ*

- cantitate anormală a refluxului;
- episoade cu frecvență și/sau durată anormală.

2. *Determină consecințe la nivel:*

- gastrointestinal;
- respirator;
- neuro-comportamental.

Mecanisme patogene

Perturbarea funcționalității normale a esofagului și a structurilor învecinate cu afectarea mecanismelor fiziologice antireflux.

1. Disfuncția gastrică:
- volum crescut al conținutului gastric;
- presiunea abdominală crescută (obezitatea, scutece, haine prea strânse).
2. Disfuncția sfincterului esofagian inferior (SEI):
- relaxarea tranzitorie a SEI (cauza majoră a refluxului);
- relaxarea bazală (de fond) a SEI (cauza minoră a refluxului).
3. Disfuncția esofagiană:
- afectarea mecanismelor esofagiene antireflux.

Manifestări clinice

Sugar

1. Manifestări gastrointestinale:
- creștere insuficientă, urmată de malnutriție;
- esofagită (sindrom Mallory-Weiss – complicație a vărsăturilor cronice);
- probleme de alimentație;
- iritabilitate;
- hematemeză, posibilă anemie secundară.
2. Manifestări respiratorii:
- apnee (obstructivă);
- tuse cronică;
- wheezing;
- pneumonii (cronice/recurente);
- episoade de cianoză;
- altele: stridor, sughiț, răguşeală;
- refluxul cu complicații respiratorii este mai rar izolat, fiind mai frecvent asociat altor afecțiuni ale sugarului sau copilului mic: atrezia esofagiană, fibroza chistică, displazia bronhopulmonară, fistula traheo-esofagiană.

3. Manifestările neuro-comportamentale:
- arcuire și ghemuire;
- hiperextensia gâtului sau flexia unilaterală (torticolisul din sindromul Sandifer).

Copii/Adolescenți

1. Manifestări gastrointestinale:
- dureri toracice (pirozis);
- disfagie (dificultăți de înghițire) ;
- reflux la nivelul cavității bucale;
- odinofagie (dureri la înghițire);
- hipersecreție de salivă (sărată);
- hematemeză;
- anemie feriprivă.
2. Manifestări respiratorii:
- pneumonii recurente sau cronice;
- wheezing recurent;
- tuse cronică;
- altele: stridor, răguşeală;

Investigații

1. *Monitorizarea pH-ului*:
- amplasarea unui dispozitiv în esofagul inferior pentru monitorizarea timpului total în care pH-ul la acest nivel este acid (pH < 4);
- considerată „metoda de aur" în diagnosticul refluxului patologic;
- cuantifică frecvența și durata refluxului acid pe perioade prelungite;
- detectează relația temporară între episoadele de reflux și semnele și simptomele discrete (manifestări neuro-comportamentale);
- identifică factorii „de risc", ex. modificările pH-ului în timpul somnului, al episoadelor de tuse;
- dezavantaje, limite:
  - nu poate detecta refluxul care nu are caracter acid;
  - durata de 24 de ore;
  - disponibilitatea limitată;

2. *Monitorizarea scintigrafică*:
- se adaugă technețiu marcat (Tc^{99}) în aliment;
- detectează refluxul postpandrial și evacuarea gastrică.

3. *Esofagograma baritată/fluoroscopia digestivă superioară*:
- după un prânz baritat;
- realizează o cuantificare a frecvenței și duratei refluxului;
- sensibilitate redusă pentru refluxul prin aspirație;
- exclude anomalii structurale și funcționale ale tractului digestiv superior: stricturi, hemii hiatale, stenoze pilorice etc.

4. *Endoscopia +/– esofagiană*:
- detectează esofagita (eroziuni, ulcerații), stricturile, ulcerul gastric.

5. Manometria esofagiană:

– detectează anomaliile specifice ale motilității și presiunea scăzută a SEI;

– nu detectează refluxul.

6. Radiografia toracică:

– evidențiază pneumoniile de aspirație și/sau recurente.

Abordarea pacientului cu reflux și conduita terapeutică

1. Diagnosticul pozitiv.
2. Educația părinților și a pacienților.
3. Scopurile tratamentului.
4. Opțiuni terapeutice.
5. Strategiile:
   - conservatoare;
   - farmacologică:
     1) prokinetice;
     2) scăderea acidității;
     3) pansamente gastrice;
   - chirurgicală.

1. Diagnostic:

– pe date de istoric, examen fizic și investigații paraclinice.

2. Educația părinților și pacienților:

– se va discuta diagnosticul cu părinții, explicându-se semnificația refluxului fiziologic și patologic.

3. Scopurile tratamentului:

– diminuarea/eliminarea efectelor determinate de reflux: gastrointestinale, respiratorii și/sau neuro-comportamentale.

4. Opțiuni terapeutice:

a. abținerea:
   – 60-65% dintre sugari cu reflux sever vor fi asimptomatici fără tratament după vârsta de 2 ani;

b. tratament:
   – vezi mai jos.

5. Strategii terapeutice:

A. Conservatoare:

a. Poziționarea:
- amplasarea în poziție semișezândă s-a dovedit (prin urmărirea pH-metriei esofagiene) că nu are un beneficiu deosebit asupra refluxului;
- studii comparative au demonstrat o eficacitate mai mare a poziției de decubit ventral, cu capul la 30°, asupra frecvenței și cantității refluxului la sugar;
- ridicarea planului patului la nivelul capului, în somnului;
- la copiii mai mari, poziția ortostatică și mersul ameliorează episoadele de reflux.

b. Alimentația:

- îngroșarea alimentelor (făină de cereale instant);
- evitarea cantităților mari la o masă (mese mai mici și mai frecvente);
- dietă în cazul celor supraponderali sau obezi;
- evitarea alimentelor ce scad presiunea la nivelul SEI sau cresc aciditatea gastrică;
- băuturi gazoase;
- mâncăruri grase;
- citrice, roșii;
- alcool, cafea.

c. De evitat:
- utilizarea hainelor prea strânse;
- fumatul;
- medicamentele ce scad presiunea SEI sau cresc aciditatea gastrică:
  - adrenergice;
  - anticolinergice;
  - blocanți ai canalelor de calciu;
  - prostaglandine;
  - xantine (cafeină, teofilină).

B. Farmacologică:

a. Agenții prokinetici:
- mecanisme de acțiune: cresc presiunea bazală a SEI, ameliorează clearance-ul esofagian, cresc rata de golire a stomacului;
- tratament de probă 8 săptămâni;
- Cisapride (Prepulside);
  - 0,3 mg/kg/doză p.o. în trei prize înaintea meselor;
  - agent necolinergic, nedopaminergic ce crește eliberarea acetilcolinei la sinapsele postganglionare, prevenind producerea refluxului.
- Altele:
  - agoniști colinergici – Bethanechol: ester al colinei cu acțiune selectivă de agonism pe receptorii muscarinici, crește presiunea SEI; 0,6 mg/kg/zi, divizat în 3 prize, p.o.
  - antagoniști ai dopaminei (Domperidon – Motilium): pot fi utilizați ca terapie de primă linie; 5 mg p.o. de 4 ori pe zi (înaintea meselor).

b. Medicația antiacidă (de reducere a acidității):
- tendință de utilizare la pacienții de vârstă mai mare ce prezintă dureri asociate esofagitei.

c. Antagoniști histaminici:
- Cimetidina (Tagamet) 5-10 mg/kg/doză p.o de 4 ori pe zi;
- Ranitidina (Zantac) 2 mg/kg/doză p.o. de 3 ori pe zi;

d. Antiacide 0,5-10 mg/kg/doză p.o. 3-8 x/zi;

e. Omeprazolul (inhibitor al pompei de protoni) este indicat în cazurile severe, cu esofagită prin reflux.

f. Pansamente:

- Sulcralfate
  - mecanism de acțiune: învelește mucoasa lezată, inhibă activitatea peptică, adsoarbe sărurile biliare;
  - 1 g în 5-15 mlsoluție p.o. de 4 ori pe zi;
  - rar utilizat la copil

C. Chirurgicală:

- Indicații:
  - eșecul tratamentului medicamentos;
  - consecințe severe sau netratabile ale refluxului, ex. esofagită, sângerare digestivă, malnutriție severă, pneumonii recurente;
  - stricturi peptice;
  - copii afectați neurologic;
- Fundoplicaturare gastrică Nissen (alternativa temporară la chirurgie este alimentația pe sondă nazo-jejunală);
  - scopul intervenției este creșterea presiunii SEI;
  - rată crescută de succes – 90%;
  - recăderi 4-40% la 4-9 ani postoprerator;
  - complicații:

1. precoce:
   - hernierea prin hiatus;
   - obstrucția intestinului subțire prin aderențe;
   - revărsat intraperitoneal.
2. tardive:
   - disfagie;
   - incapacitatea de a scoate aerul (râgâit);
   - incapacitatea de a vomita;
   - „dumping sindrome".

6. Prognostic

1. Sugari:

- Refluxul ușor/moderat: majoritatea devin asimptomatici și apți să întrerupă tratamentul medical de la vârsta de 1 an.
- Refluxul sever: 60-65% asimptomatici fără tratament de la vârsta de 2 ani.

2. Copii: mai rezistenți la vindecarea completă, răspund bine la tratamentul medical, însă recad la întreruperea acestuia.

Bibliografie selectivă

1. IORDĂCHESCU F. și colab.: *Pediatrie*, vol. II. Ed. Național, 786-787, 1998.
2. KEMPE C.H., SILVER H. K., O'BRIEN D., FULGINTI V.A.: *Current pediatric diagnosis & treatment, Appleton & Lange, 1987.*
3. Pediatric Database: *Paediatrics and Child Health* 2(6); 115.
4. SHELOW S.P.: *Gastroesophageal reflux*. Padiatrics in Rev. 15 (7), 292, 1994.

8.10. HEPATOPATIILE CRONICE LA COPIL (I. Anca)

Definiție

Stare patologică ce se caracterizează printr-un proces inflamator hepatic, evoluând de peste 6 luni, fără dezorganizarea arhitecturii lobulare sau apariția nodulilor de regenerare.

Progresele făcute în ultimele decenii în elucidarea etiologiei diferitelor forme de HC (hepatică cronică) și polimorfismul clinic și biologic al acestei afecțiuni impun utilizarea mai multor criterii de definire.

Timp[1]	Etiologic[2]	Biologic	Histopatologic	Stadial-evolutiv[3]
> 6 luni	virală		infiltrat inflamator portal +/– necroză celulară fără noduli de regenerare	HC persistentă
	autoimună[4] metabolică	inflamație (γ – glob. > 25g‰) citoliză (TGP, TGO > 3 – 10 x n)		HC activă
	toxică			

Etiologie

I. VIRALE

1. Posthepatită B
2. Posthepatită B + suprainfecție cu virus D
3. Posthepatită C
4. Posthepatită G
5. Asocieri virale (HC tip B + C, HC tip C + G)
6. Virusul Epsterin-Barr (VEB)
7. Virusul citomegalic (CMV)
8. Herpetică (HV)
9. Rubeolă
10. HIV
11. Paramixovirusuri
12. Parvovirusuri (B 19)

[1] La copil; majoritatea autorilor acceptă o limită de peste 6 luni de evoluție ca fiind definitorie. Există cazuri la care modificările histologice comparabile cu o HC sunt evidențiate și după perioade mai mici (1 lună). Un motiv pentru care acest criteriu își păstrează importanța este evitarea expunerii pacienților la PBH precoce.

[2] Etiologia poate fi uni- sau multilaterală (asocieri etiologice).

[3] Clasificarea numai prin criterii histologice tinde să fie abandonată la ora actuală. Acest criteriu este însă utilizat în continuare împreună cu celelalte (etiologic, imunologic) și își menține importanța în aprecierea stadiului leziunilor histologice inițiale și în evoluție.

[4] Hepatita autoimună (HAI).

II. METABOLICE
1. Boala Wilson (degenerescența hepato-lenticulară)
2. Deficitul de α_1 anti-tripsină
3. Intoleranța ereditară la galactoză (galactozemie congenitală)
4. Intoleranță ereditară la fructoză
5. Mucoviscidoza (fibroza chistică de pancreas)
6. Hemocromatoza
7. Boli de tezaurizare lipidică (Gaucher, Niemann-Pick)
8. Mucopolizaharidozele

III. TOXIC-MEDICAMENTOASE
1. α metil-dopa
2. Acetaminofen
3. Acid valproic
4. Alcool
5. Androgeni
6. Ciuperci
7. Cloroform
8. HIN
9. Macrolide
10. Methotrexat
11. Nitrofurantoin
12. Nutriția parenterală totală (prematuri)
13. Pirazinamida
14. Rifampicina
15. Vitamina A
16. Sărurile de aur
17. Tetracicline
18. Tetraclorură de carbon

IV. BOLI GASTRO-INTESTINALE
1. Rectocolita ulcero-hemoragică
2. Ileita terminală (boala Chron)
3. TBC intestinală
4. Pancreatita cronică
5. Ulcerul gastro-intestinal

V. LEZIUNI ALE CĂILOR BILIARE
1. Chistul de coledoc
2. Sindroamele pauciductale

VI. INFECȚIOASE (NEVIRALE)
1. Parazitare: toxocara, toxoplasmoză, giardiază, schistostomiază
2. Lues[1]

VII. SECHELĂ A HEPATITEI NEONATALE

VIII. AUTOIMUNE

[1] Diagnosticul este susținut de: anamneză, dismorfism, leziuni cutanate, osoase, modificări hematologice, confirmare serologică mamă + copil – VDRL.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ LA COPIL

La copil, infecția virală hepatitică reprezintă cea mai frecventă cauză a hepatopatiei cronice. În unele cazuri însă, boala hepatică cronică poate fi și rezultatul acțiunii combinate a mai multor factori (viral + metabolic, duble infecții virale, hemocromatoză + infecție virală etc.).

La ora actuală se consideră că etiologia complexă este însă subdiagnosticată. Riscul de cronicizare a diverselor virusuri hepatitice este diferit (tabelul 1).

Tabelul 1. Caracteristicile principale ale virusurilor hepatitice

	HVA	HVB	HVD
Virus	ARN[1]	ADN[2]	ARN defectiv[3]
Cronicizare	Nu[4]	10-80%[5]	70-80%
Manifestări extrahep	Da	Da	Nu
Carcinom	Nu	Da	Da
Transmitere	fecal-orală, perinatală	parenteral percutan perinatal intim	parenteral
Imunologic	ARN VHA Atc Ig M	Ag HBs Atc anti HBc (IgM, IgC) Ag Hbe Atc anti Hbe Atc anti HBs ADN VHB	Atc IgM (acut) Atc Ig totali (cronic) Ag hepatocitar (acut + cronic)

	HVC	HVE	HVG
Virus	ARN[6]	ARN[8]	ARN[9]
Cronicizare	> 50%[7]	Nu	?
Manifestări extrahep	Da	Nu	Da
Carcinom	Da	Nu	Da?
Transmitere	parenteral intim vertical	fecal-oral perinatal	parenteral percutan
Imunologic	ARN VHC (PCR) genotipare Atc VHC (ELISA, RIBA) serotipare	ARN VHE Atc anti VHE	ARN VHG (PCR)

[1] Picornavirus
[2] Hepadnavirus
[3] Are drept „helper" VHB
[4] Poate constitui un factor declanșator pentru o hepatită autoimună
[5] În funcție de vârsta la care s-a produs HAB
[6] Flavivirus
[7] Calicivirus
[8] Flavivirus
[9] Asocierea frecventă cu hepatita autoimună

Virusul hepatitei de tip B (VHB)

VHB este un virus circular cu dublu înveliş, cu efect citopatogen redus asupra hepatocitului; acesta însă asigură producţia continuă de virus, leziunile histologie fiind explicate printr-un mecanism mediat imunologic. Efectul este accentuat în imunodepresii. **Răspândirea**: este foarte variabilă în funcţie de zona geografică. Se observă o corelaţie directă cu nivelul economic şi al asistenţei medicale. La ora actuală există o clasificare a zonelor de endemie:

- **intensă**: Asia de SE, China, Filipine, Indonezia, Orientul Mijlociu, Africa, unde purtătorii AgHBs reprezintă peste 20% din populaţie (în unele regiuni şi 60-70%);
- **medie**: în Europa de Est, Orientul Apropiat, prevalenţa AgHBs este de 2-7% din populaţie;
- **scăzută**: caracteristică ţărilor cu nivel economic ridicat: Europa de Vest, America de Nord, Australia, unde sub 24% din populaţie este purtătoare de AgHBs. Canada Arctică are o încărcătură endemică foarte scăzută: < 5% anti-HBS pozitivi şi < 0,5% AgHBs pozitivi (purtători cronici).

Factori de risc:

1. Endemic (la nivel mondial 0,5-20% din populaţia sănătoasă este purtătoare de VHB; actualmente se estimează că există 300 de milioane de purtători cronici ai VHB). În România, în ultimii 20 de ani, prevalenţa purtătorilor AgHBs în diferite zone a variat între 7 şi 10%. Din anul 1995, în România se practică vaccinarea anti HB a nou-născuţilor şi probabil aceasta va contribui la reducerea în viitor a frecvenţei acestei infecţii. Zonele cu caracter puternic endemic (Asia, Africa, unde numeroase femei la vârsta fertilă sunt purtătoare ale VHB şi AgHBs+, având risc crescut de a infecta copilul) se caracterizează în plus şi printr-un procent ridicat de transmitere perinatală, acest mod de infecţie având prognostic rezervat prin integrarea VHB în genomul gazdei.

2. Echipament de transfuzii sau injecţii incomplet sterilizate, utilizatorii de droguri i.v., tatuaje şi acupunctură, homosexualii, copiii şi adulţii din instituţii de ocrotire, pacienţii cu retard instituţionalizaţi, personalul medical şi pacienţii din unităţile de dializă, de terapie intensivă şi de oncologie, stomatologii.

Incubaţia: 6-25 săptămâni (medie 7-8), cu 2 tipuri de răspuns:

1. infecţie subclinică (75-80%) fără semne clinice de infecţie;

2. infecţie clinică (20-25%), care poate evolua cu forme **icterice** sau **anicterice**.

Infecţia propriu-zisă, asociată cu necroză hepatocelulară, prin răspunsul celular şi imun al gazdei la infecţia cu VHB – are trei variante evolutive:

- *Vindecare şi imunitate* – răspuns imun eficient ce duce la eliminarea completă a virusului, constant în 80-90% din cazuri.
- *Bolnav sau purtător cronic* – răspuns imun ineficient ce duce la o persistenţă a infecţiei cu VHB (prin lipsă de α interferon).
  - întâlnit în 10-15% din cazuri.
- *Hepatita fulminantă* – 1% din cazuri.

Transmitere

VHB a fost detectat în sânge, salivă, lichid seminal, secreţie vaginală, lapte matern, urină, lacrimi, sudoare, fecale şi alte fluide ale corpului.

Rezervorul mondial de virus sunt bolnavii şi, mai ales, purtătorii asimptomatici de AgHBs.

Modalităţi de transmitere:

1. Perinatală:

• *mama purtătoare transmite copilului* – riscul de transmitere este prezent la naştere şi în primele luni:

- Mama AgHBs + în faza replicativă (AgHBe$^+$, ADN VHB+) – riscul este crescut (90-100%);
- Mama AgHBs + în faza nereplicativă (AgHBe$^-$) – riscul este mic (20%);

• *mamă infectată în timpul sarcinii* – este importantă vârsta sarcinii la care a avut loc infecţia:

- infecţie în trimestrul I – risc foarte mic (-0%);
- infecţie în trimestrul II şi III – risc 90%.

2. Parenteral/percutan (prin transfuzii de sânge, plasmă sau alte produse de sânge, injecţii sau contact cu instrumentar medico-chirurgical insuficient sterilizat, tatuaje, pedichiură, manichiură). În unele cazuri, transmiterea este comună cu infecţia HIV (dubla infecţie este frecventă la copiii din ţara noastră, fiind apreciată la 30%).

3. Orizontal: oral-oral de la o persoană la ala.

4. Sexuală sau **contact fizic intim** de orice tip. La ora actuală, HVB este încadrată în bolile cu transmitere sexuală.

5. 33% dintre cazuri nu au o sursă de infectare decelabilă.

6. Transmiterea **in utero** este apreciată ca fiind foarte rară (2%).

Complicaţii hepatice tardive al HAV tip B

Riscul cronicizării este invers proporţional cu vârsta:

- nou-născuţii au risc crescut de cronicizare (80-90%), cu evoluţie spre purtători cronici sau boală hepatică cronică:
  - purtători cronici, cu ficat normal 30%,
  - HCP 40%,
  - HCA 30%.
- copiii < 5 ani au un risc de cronicizare de 25-50%;
- adulţii au un risc mai scăzut, de 6-10%.

1. Purtătorii cronici – se caracterizează prin persistenţa AgHBs peste 6 luni. Dintre aceştia, aproximativ 80% rămân asimptomatici cu o rată de remisiuni spontane[1] de 5-15% anual.

2. Hepatita cronică persistentă reprezintă un diagnostic histologic (PBH), procesul inflamator fiind limitat la spaţiile portale şi asociat unei moderate creşterii a transaminazelor.

3. Hepatita cronică activă: episoade cronice şi recurente de colestază şi citoliză, cu potenţial evolutiv spre ciroză.

[1] La aceştia, AgHBS dispare şi cresc anti- HBs.

4. Carcinomul hepatocelular poate apărea în decadele 3-4 la purtătorii cronici, genomul VHB se găseşte integrat în genomul celulei tumorale.

Complicaţii extrahepatice ale hepatitei tip B

Sunt explicate de o vasculită difuză de tip complexe imune la nivel: articular, cutanat, artere mici, glomerular renal.

1. Poliarterita nodoasă, asociată cu antigenemia VHB persistentă şi datorată depunerii complexelor imune, AgHBS, IgG, IgM şi C3 în tunica elastică a vaselor mici cu necroză fibrinoidă şi infiltraţie perivasculară. Iniţial: febră, rash, urticarie, poliartralgii, mialgii, evoluează spre un tablou de vasculită acută: neuropatia periferică, HTA cu afectare renală.

2. Glomerulonefrita (GN) asociată cu infecţia cronică cu VHB, prin depunerile complexe imune, AgHBs, IgG şi C3 la nivelul glomerulilor determină o GN de tip membranos sau membranoproliferativ.

Imunologice

AgHBs – Atg de suprafaţă (Blumberg, 1963). Detectarea sa de rutină în ser (radioimunologic) semnifică infecţia cu VHB.

- Reprezintă prima manifestare, putând fi detectat la 6-30 zile (expunere parenterală) şi 56-60 de zile (orală) – înaintea debutului simptomelor şi apoi poate deveni nedetectabil la scurt timp de la debutul icterului.
- Prezent pe durata bolii clinice = infecţiozitate, dispariţia în convalescenţă = vindecare.
- Persistenţa[1] în absenţa antiHBs = cronicizare (hepatită cronică/ purtător asimptomatic).

Anticorpii antiHbs

- Apar tardiv (2-4 luni), la majoritatea celor infectaţi, când AgHBS nu mai este detectabil; semnifică vindecarea, neinfecţiozitatea, protecţia. Se menţin după dispariţia AgHBs.
- Coexistenţa cu AgHBs determină formarea de CIC + complement ce explică manifestările imune extradigestive: articulare, renale, cutanate.

AgHBe

- proteină solubilă, rezultă din scindarea AgHBc din nucleul hepatocitelor;
- apare în incubaţie, după AgHBs, marker al replicării, prezent doar la cei AgHBs+;
- detectabil în acelaşi timp cu AgHBs, dar scade mai repede (6 săptămâni);
- în hepatitele cronice persistă până la creşterea antiHBe.

Anticorpii antiHBe

- sunt următorii ce apar după antiHBc, cresc la aproximativ 5-6 săptămâni de la debutul clinic, nivel maxim la 1-2 luni, apoi scad.
- în evoluţia naturală, spre vindecare se dezvoltă după debarasarea de AgHBs, fiind un indicator al opririi procesului de replicare virală; markerii principali de seroconversie; atestă dispariţia AgHBs;

[1] 10%.

- utili în urmărirea tratamentului cu interferon;
- în hepatitele cronice persistă ani.

AgHBc („core" – miez)

- prezent în nucleu; nu există liber în ser (excepţie: tehnici de disociere ale particulei Dane), imunofluorescenţă indirectă;
- corelat cu viremia, activitatea, citoliza, infecţiozitatea acută şi cronică.

Anticorpii antiHBC

- primii anticorpi ce pot fi detectaţi la o săptămână (sau mai mult) de la debutul semnelor; semnifică replicarea virală activă;
- iniţial sunt predominant **IgM** ce se menţin crescuţi mai multe luni până la 1-2 ani, apoi scad la niveluri mici sau chiar nedecelabile. Uneori, sunt singurii markeri ai infecţiei acute. De obicei, există o „fereastră" imunologică, de 2-3 luni, între apariţia AgHBs şi antiHBs.
- în hepatitele cronice, **IgG** antiHBc persistă ani – markerii infecţiei trecute; prezenţi la purtătorii AgHBs fără antiHBs.

ADN-polimeraza

- viremie şi replicare virală activă;
- are o activitate tranzitorie;
- **persistenţă = infecţiozitate + purtători cronici**.

Proteinkinaza

ADN – VHB

- evoluţie paralelă cu AgHBs;
- determinat prin PCR.

În tabelul 2 sunt rezumate cele mai importante elemente virusologice ce pot orienta diagnosticul în HC de tip B.

Tabelul 2. Elemente orientative în diagnosticul virusologic al HC de tip B

	Marker
Ag HBs	de infecţie
Anti HBc	ai trecerii prin boală (IgM recentă, IgG veche)
Ag Hbe	de replicare virală
Anti HBs	de seroconversie, imunizare, vindecare
Anti HBe	de seroconversie
ADN-VHB	de încărcare virală

Virusul hepatitei de tip D (Virusul D sau agentul D)

Este un virus ARN defectiv, care se replică doar în prezenţa VHB (infecţie acută sau cronică). Citopatogenitatea sa crescută determină în mod direct leziuni hepatice severe (inflamaţie şi necroză).

Căi de transmitere

– Parenteral, de obicei;
– Uneori pe cale sexuală;
– Infecţia perinatală este rară (transmiterea verticală este posibilă dar mai rar decât pentru VHB).

Incubația: 21-90 de zile.

Există două tipuri de infecție:

1. Coinfecție, când debutul este simultan cu al HVB.

2. Suprainfecție, când un purtător cronic de VHB este infectat cu VHD.

Nu există stare de purtător sănătos.

Forme clinice:

1) Forme severe de hepatită acută (50% fulminantă) observate mai ales în cazul suprainfecției.

2) Agravarea acută la purtătorii cronici asimptomatici de AgHBs.

3) Forme severe de HC tip B.

Riscul de cronicizare este > 75% în cazul suprainfecției.

Infecția cronică cu VHD secundară suprainfecției sau coinfecției are un efect important asupra severității evoluției unei HCB, testarea pentru anticorpii anti VHD – este necesară pentru toți pacienții cu infecție acută sau cronică cu VHB.

Diagnosticul diferențial între coinfecție – suprainfecție cu VHD – HC tip B + D cronicizată

	Coinfecția	Suprainfecția	HCB + D[1]
IgM anti HBc	+	–	–
IgM anti VHD	+/–	+	–
Ig totali anti VHD	+	+	+
Ag-VHD	+	+	+/–

Evidențiere

- tehnica ELISA;
- anticorpi anti VHD > 6 săptămâni:

Prognosticul – foarte rezervat

- Riscul suprainfecției la purtătorii AgHBs este apreciat la 13%, şi creşte în timp.
- Incidența hepatitei fulminante este estimată la 20-50%.
- În 15% din cazurile de HC B+ D decesul are loc la 2-6 ani de la infecție.
- Riscul de cronicizare variază între 50% – coinfecție şi 75% – suprainfecție.
- Riscul de ciroză creşte de la 15-20% (HCB) la 75% (suprainfecție VHD).

Virusul hepatitei C (non A non B)

Este un virus ARN pentru care se cunosc la ora actuală 6 genotipuri.

Transmitere: reprezintă 80-90% din hepatitele posttransfuzionale.

[1] Hepatită cronică tip B + D ca urmare a suprainfecției sau coinfecției cu VHD.

Diagnostic

Anticorpii anti VHC

- ELISA – metodă screening;
- RIBA – metodă de confirmare;
- IgM, IgG specifice.

Virusul HC

- tehnica PCR cu evidențierea ARN – VHC (calitativ şi cantitativ).
- genotiparea.

Prognostic

1. riscul de cronicizare este de 50-80%, dintre aceştia:
   – HCP 25%;
   – HCA 75%;
2. riscul evoluției spre ciroză hepatică este apreciat la 20%;
3. asocierea cu cancerul hepatic este mai frecventă (5%) decât pentru infecția cu VHB.

Factorii favorizanți ai cronicizării în hepatitele de etiologie virală

1. Virulența

- virusul hepatitei tip B:
  – riscul cronicizării este de 10-80%, invers proporțional cu vârsta: nou-născuți (80-90%), adulți (6-10%);
- virusul hepatitei tip D (70-80%);
- virusul hepatitei tip C (50-60%);

2. Răspunsul imun al gazdei

- depresia imunologică (coexistența cu infecția HIV sau cu alte virusuri cu tropism hepatic);
- hepatite autoimune coexistente;
- corticoterapie în perioada acută a bolii.

Starea de purtător cronic AgHBs

- Frecvență: 2-10% din infecțiile ocazionale, **16%** din cele verticale.
- Clinic şi histologic – normal.
- Imunologic – recunoaşte AgHBc şi AgHBe şi produce anticorpi *anti Hbe* şi *anti HBc*, nu recunoaşte AgHBs şi nu produce anticorpi anti HBs.

= AgHBs +, anti Hbe + (fără anti HBs).

Clasificarea hepatitelor cronice

Clasificarea hepatitelor cronice, utilizată peste 25 de ani, se baza în primul rând pe criterii histologice, pornind de la premisa conform căreia, leziunile histologice sunt în general comune diverselor tipuri de etiologii. Aceasta descria următoarele forme:

1) Hepatita cronică persistentă.
2) Hepatita cronică activă (evolutivă, agresivă).
   a) Tip A inflamație moderată.
   b) Tip B inflamație importantă.
3) Hepatita cronică lobulară[1].

[1] Hepatita cronică lobulară: inflamație şi necroză predominant intralobular ce persistă peste 6 luni. A fost considerată o formă de evoluție prelungită a unei hepatite acute virale tip B.

Microscopic	HCP	HCA tip A	HCA tip B
arhitectură lobulară păstrată	+	–	–
inflitrat limfo-plasmocitar portal	+	+	+
inflitrat limfo-plasmocitar periportal	–	+	++
eroziunea plăcii limitante	+/–	+	++
piece meal necrosis	–	+	+++
septurile (punțile) conjunctive	–	+	++
leziuni distrofice hepatocitare[1]	+	++	+++
fibroză portală	–/+	+	+++
noduli de regenerare	–	–	–

Modalitatea modernă de clasificare a hepatitelor cronice, pornind de la constatarea pluralismului etiologic al HC, se bazează pe mai multe criterii:

1. etiologice;
2. histologice;
3. imunologice;
4. enzimatice.

În 1994, la Los Angeles, **Grupul Internațional de experți** a realizat o clasificare pe criterii etiologice a HC, care conține în linii mari următoarele forme:

1. HAI cu subtipurile I, II, III;
2. HC postinfecții cu virusuri hepatitice: B, D, C şi G;
3. HC neclasificabilă ca HAI sau virală (10-25%);
4. HC toxic-medicamentoase;
5. Ciroza biliară primitivă;
6. Colangita sclerozantă;
7. Boala Wilson;
8. Deficitul de α_1 anti-tripsină.

Această clasificare este dublată de utilizarea din ce în ce mai frecventă a *scorurilor de stadializare ale leziunilor histologice în HC*. În afară de stadializarea leziunilor inițiale, aceste scoruri sunt utilizate şi pentru urmărirea efectelor terapiei cu α-INT, fapt ce explică departajarea scorului pentru gradul de activitate, respectiv de fibroză, α-INT având efect diferit asupra celor două tipuri de modificări. Scorul Knodell (1981) este încă folosit de majoritatea hepatologilor:

1) Scor de activitate:
   a) Necroza periportală şi în punte – 0-10 puncte
      i) Absentă 0
      ii) Minimă 1
      iii) Moderată 3

[1] Degenerescență grasă, distrofie proteică.

      iv) Severă 4
      v) Moderată + în punte 5
      vi) Severă + în punte 6
      vii) Multilobulară 10
   b) Leziunile degenerative şi necroza lobulară – 0-4 puncte
      i) Absentă 0
      ii) Minimă 1
      iii) Moderată 3
      iv) Severă 4
   c) Inflamația portală – 0-4 puncte
      i) Absentă 0
      ii) Minimă 1
      iii) Moderată 3
      iv) Severă 4
2) Scorul fibrozei – 0-4 puncte
      i) Absentă 0
      ii) Spațiul port 1
      iii) Spațiul Disse 2
      iv) În punte 3
      v) Ciroză 4

Scorurile > 7 puncte semnifică HCP.
Scorurile > 14 puncte semnifică HCA.

Clasificarea virusologică a HC tip B se bazează pe două elemente esențiale:

- Replicare virală – starea replicării este cel mai bine reflectată de ADN – VHB.
- Inflamație hepatocelulară – reflectată de nivelul citolezei.

Clasificarea virusologică a HC

	AgHBs	AgHBe	citoliză	clinic	Observații
HC	+	+	+	+	Seroconversia HBe 50% în 5 ani, HBs 10-20% > 5 ani
HC[1]	+	–	+	+	Reactivarea HBe poate avea loc la 5-10%
HC	+	–	–	–	Prezintă riscul îndepărtat al carcinomului hepatic

[1] De regulă, replicarea virală se asociază cu inflamația hepatocelulară (citoliză + AgHBe+); în acest caz prezența citolizei în absența AgHBe se poate explica prin: prezența AgHBc sau prin factori asociați (HBC – duble infecții virale: D, C, virus mutant, fenomene autoimune, toxice hepatice, hepatopatii metabolice preexistente.

Tabloul clinic

Una dintre caracteristicile clinice ale HC este tabloul foarte variabil, majoritatea pacienților au la debut simptomatologie discretă, adesea neglijată; mai rar există însă şi posibilitatea depistării în prezența unor semne de gravitate.

Debutul este de obicei marcat de:

1) Sindrom dispeptic: anorexie, greață, vărsături;
2) Hepatomegalie în cele mai multe cazuri (90%);
3) Splenomegalie (50-60%);
4) Icterul este o modalitate de evidențiere mai rară, se însoțeşte de urine hipercrome, scaune decolorate.

Perioada de stare se caracterizează prin trei tipuri de semne:

1) Semne generale:
   a) Sindrom astenic;
   b) Inapetență/anorexie;
   c) Iritabilitate, scăderea performanțelor şcolare, tulburări de comporament.
2) Semne digestive:
   a) Dureri abdominale recurente, hepatalgii de efort;
   b) Sindrom dispeptic, meteorism abdominal, intoleranță la unele principii alimentare;
   c) Hepatomegalie, consistență crescută, suprafața neregulată, margine ascuțită;
   d) Splenomegalie.
3) Semne extrahepatice sunt întâlnite la 25% din cazuri, fiind determinate fie de boala imună de bază (HAI), fie de procese autoimune secundare infecției cu VHB, VHC, VHG sau etiologiei toxic-medicamentoase:
   a) Semne cutanate: eritem palmo-plantar, steluțe vasculare, eritroză facială, eritem nodos, vasculite;
   b) Semne articulare: artralgii, artrite, dureri diafizare;
   c) Semne musculare: mialgii, miozite, hipotonie musculară;
   d) Semne renale: tablou de GN membranoproliferativă sau membranoasă;
   e) Semne hematologice: anemie hemolitică sau macrocitară, trombocitopenie, leucopenie, sindroame hemoragipare;
   f) Alte semne: endocrine, oculare, cardiace.

Semnele de alarmă ce sugerează instalarea unei insuficiențe hepatice la un bolnav cu HC sunt:

1) Sindromul hemoragic important (gingivoragii, epistaxis, HD, echimoze, hematoame);
2) Hepatomegalie sau scădere a dimensiunilor ficatului, brusc instalate;

3) Ascită;
4) Encefalopatie hepatică;
5) HTA;
6) Edem pulmonar, edem cerebral;
7) Pancreatită acută.

Particularități legate de diverse etiologii:

1) HC postinfecție de VHB
   a) Predomină semnele digestive, mai rar prezente cele sistemice şi extrahepatice.
   b) Boala activă se corelează relativ direct cu gradul leziunilor histologice.
   c) Agravările neexplicate sugerează o posibilă asociere etiologică (suprainfecție cu VHD, VHA, VHC)
2) HC postinfecție de VHC
   a) Se caracterizează printr-o frecvență mai mare a manifestărilor extrahepatice.
3) HAI

Criteriile de definire HAI

   a) Hipergammaglobulinemie > 25‰;
   b) Hiper IgG;
   c) PBH cu aspecte variabile ale leziunilor de la aspect de HCP până la aspect de ciroză;
   d) Autoanticoroi serici (vezi investigațiile) în funcție de prezența cărora HAI se clasifică în trei forme:
      i) Tipul I(hepatita lupoidă) cu debut după vârsta de 10 ani, mai frecvent la sexul feminin;
      ii) Tipul II (caracteristic copilului) cu debut între 2-14 ani, predomină la sexul feminin, caracterizat prin prezența atc anilLKM$_1$, subîmpărțit în funcție de antiVHC şi antiGOR:
         (1) Tipul II a: antiVHC şi antiGOR absenți;
         (2) Tipul II b: antiVHC şi antiGOR prezenți.
      iii) Tipul III, caracteristic vârstei adulte, predomină la sexul feminin.
   e) Clinic, formele caracteristice copilului (tipul II) asociază semne hepatice (sindrom astenic, inapetență, icter, HSM) cu semne extrahepatice sugestive pentru o patogenie autoimună (anemie hemolitică autoimună, glomerulonefrită, tiroidită, artralgii, diabet zaharat).
4) HC toxic-medicamentoasă
   a) Anamneza evidențiază de obicei expunerea la substanța toxică;
   b) Tabloul este dominat de colestază;
   c) Episoade de agravare în contact cu toxicul, remisiuni după înlăturarea acestuia.

5) HC metabolică asociază unul sau mai multe dintre semnele:
a) Retard neuropsihic;
b) Splenomegalie;
c) Manifestări hematologice;
d) Manifestări oculare;
e) Fenotip caracteristic;
f) Modificări pulmonare sau digestive asociate;
g) Evoluția în pusee.

Investigații

Cele mai importante criterii de diagnostic pozitiv în HC sunt furnizate de datele paraclinice. Investigațiile asigură în HC în afară de argumentele decisive de diagnostic:

- elemente de excludere a altor afecțiuni în cadrul diagnosticului diferențial;
- supravegherea în dinamică a evoluției bolii;
- surprinderea apariției complicațiilor;
- urmărirea eficienței metodelor terapeutice utilizate.

În linii mari, se poate vorbi despre două categorii de investigații:

• Teste screening, clasic denumite „teste funcționale hepatice"; la care se adaugă hemograma completă (citopenie);

• Teste specifice diverselor etiologii sau evidențierea complicațiilor bolii.

Investigații specifice

1) Virusologice
a) HVB: AgHBs, anti HBc IgM, IgG, AgHBe, anti HBE, anti HBs, ADN-VHB.
b) HVD: anti VHD IgM, IgG, IgA.
c) VHC: anti VHC, ARN-VHC, serotipare şi genotipare.
d) Alte infecții: anticorpianti CMV, anti VEB, anti HIV, încărcare virală ARN-HIV, Ag P_{24}, anti toxoplasmă, anti rubeolici, rujeolici, VDRL.

Tabelul 3. Investigațiile paraclinice de primă linie în HC – „testele funcționale hepatice"

Citoliză	Sinteză	Inflamație	Excreție biliară
AST/SGOT	T.P.T.	Electroforeza	BRT, BRI, BRD
ALT/SGPT	Fibrinogen	VSH	Fosfataza alcalină
GGT	Albumine, α_1	Disproteinemie	Colesterol
OCT	globulinele, A/G	Tymol	5' nucleotidaza
Sideremie	Colesterol	$ZnSO_4$	
	Pseudocolinesteraze serice		

Posibilități evolutive la 6 luni de la o HAV tip B

	Vindecarea	Purtătorul asimptomatic[1]	Hepatită cronică
Citoliză	–	–	+
Icter	–	–	+/–
AgHBS	–	+	+
anti HBs	+	–	–
AgHBe	–	–	+/– → –[2]
anti HBe	+	+	–/+ → +
anti HBc IgM	–	–/+	–
anti HBc IgG	+	+	+

Tablou paraclinic în HC tip B

Ser	
Transaminaze	rămân crescute până la 5 ani de la infecția acută, apoi încep să scadă
Serologic	
Anti HBc IgG	persistă ani
Anti Hbe	pot creşte după 5 săptămâni de la expunere şi persistă ani. Paralel are loc scăderea citolizei
Viremia	
AgHBs	persistă ani
AgHBe	persistă până la creşterea anti-Hbe

2) Metabolice – în funcție de contextul clinic şi anamnestic evocator.

a) Testul sudorii într-un contest clinic sugestiv – afectare cronică pulmonară, asociată unui sindrom de malabsorbție cu steatoree şi unei hepatopatii cronice, poate orienta diagnosticul spre o fibroză chistică de pancreas;

b) α_1 globuline < 2%, nivelul α_1 anti-tripsinei, fenotiparea inhibitorului proteazic (PI), PBH: incluzii PAS + în hepatocite, în contest clinic de afectare pulmonară cronică – poate sugera deficit de α_1 anti-tripsină;

[1] Purtător asimptomatic – recunoaşte AgHBc şi HBe şi produce anticorpi anti HBe şi anti HBc, nu recunoaşte AgHBs şi nu produce anticorpi anti HBs.

[2] Dispariția AgHBe poate avea loc în cazul apariției anticorpilor anti Hbe.

c) nivelul ceruloplasminei, cuprurie/24 h, PBH colorație cu Rhodamină, dozarea Cu în țesutul ud hepatic, în context clinic de suferință hepatică cu caracter familial, asociată sindromului extrapiramidal, pledează pentru suspiciunea de boală Wilson;

d) examen oftalmologic – inel Kayser-Fleischer (boală Wilson); pată roşie cireşie (boala Niemann-Pick); cataracta congenitală asociată hipoglicemiei în context clinic de hepatomegalie, icter, ECI rapid instalată, cu PBH ce evidențiază un aspect pseudoglandular, sugerează o intoleranță ereditară la galactoză (galactozemie congenitală);

e) MPZ urinare, dozare enzime lizozomale asociate tabloului clinic de dismorfism cu leziuni osoase, sunt sugestive pentru o mucopolizaharidoză;

f) medulograma poate evidenția diferitele tipuri de celule de tezaurizare (Niemann-Pick, Gaucher);

g) EEG, evaluarea dezvoltării neuro-psihice necesare deoarece multe boli de tezaurizare se asociază şi cu convulsii recurente, retard neuropsihic;

h) cromatografierea aminoacizilor;

i) produşi azotați serici;

j) studii enzimologice specifice.

3) Toxicologice: permit, prin teste specifice, determinarea nivelului toxicului hepatic implicat.

4) Imunologice:

a) Hipergammaglobulinemia marcată se asociază cu HAI, ciroza biliară primitivă, dubla infecție HVB + HIV (hipergammaglobulinemie policlonală);

b) Hiper IgG se corelează cu HAI, cu replicarea virală activă în HVB, IgM fiind mai puțin crescute, iar IgA scăzute;

c) CIC – crescute;

d) Complementul seric – scăzut;

e) Crioglobulinele crescute se asociază cu ciroza, HCA postinfecție cu VHB şi VHC;

f) FR^+;

g) α – fetoproteina (utilizată în depistarea unei transformări tumorale hepatice).

5) Autoimunitate:

a) anticorpii nespecifici de organ: anti-nucleari (AAN), anti-mușchi neted (SMA), anti-mitocondriali (AAM), anti-albumină, anti-citoplasma neutrofilului;

b) anticorpii specifici de organ: anti-microzomi ficat-rinichi (LKM) specifici HAI tip II (copil), anti-antigen solubil hepatic, anti-antigen specific ficat-pancreas, anti-constituent proteic specific hepatocitar.

Tabelul 4. Tipuri de autoanticorpi serici în formele de HAI

	Tip I	Tip II	Tip III
AAN	+	–	–
SMA	+	–	+/–
AAM	–	–	+/–
LKM_1	–	+	–

6) Imagistică:

a) Echografie abdominală (2-D şi Doppler) furnizează informații legate de volumetria hepato-splenică, echostructura parenchimului, conturul hepatic, dimensiunea venei porte şi splenice, poate permite echoghidarea PBH. Tehnica Doppler completează diagnosticul HTP (hipertensiunea portală).

b) Tranzit baritat eso-gastric (varice esofagiene), completat cu endoscopia digestivă superioară;

c) Tomografie, RMN;

d) Scintigrafie hepatică (Tc^{99}).

7) Puncție biopsie hepatică (PBH). Chiar dacă la ora actuală se utilizează o multitudine de criterii de diagnostic, examenul histologic îşi menține importanța în:

a) stabilirea diagnosticului pozitiv şi orientarea celui diferențial;

b) aprecierea stadiului evolutiv (grad de activitate şi de fibroză);

c) surprinde eventualele forme de trecere spre ciroză;

d) permite completarea examenului microscopic clasic cu:

i) microscopie electronică;

ii) studii imuno-histochimice pentru evidențierea AgHBs, AgHVD, VEB, CMV;

iii) colorații speciale pentru boli de stocaj, fibroză, bilirubină, Fe, Cu, celule specifice.

Aspectele esențiale de diagnostic diferențial histologic între formele de HC sunt:

HCP

– respectarea membranei limitante externe a lobulului hepatic;

– infiltrat inflamator limitat la spațiul port;

– absența „piece meal necrosis".

HCA formă moderată – tip A

– infiltrat inflamator limitat în spațiul port cu extindere periportal, necroze la periferia lobulului;

– eroziunea membranei limitante externe;

– „piece meal necrosis" fără formare de septuri conjunctive.

HCA formă severă – tip B

– infiltrat inflamator abundent portal şi periportal, asociat necrozelor hepatocitare extinse;

– eroziunea membranei limitante externe;

– „piece meal necrosis" cu formare de septuri conjunctive, dar fără dezorganizarea arhitecturii lobulare hepatice.

Măsuri de profilaxie

Profilaxia activă

1) vaccinarea antihepatită tip B a tuturor nou-născuților. Campania de vaccinare a fost inițiată în țara noastră începând din toamna anului 1995.

2) Copiii cu risc crescut:

i) Proveniți din mame seropozitive pentru VHB aflate în fază de replicare virală activă ($AgHBe^+$);

ii) Hemopatii cronice (PTI, hemofilie, anemie Cooley, malignități);

iii) Deficite imune;

iv) Copii instituționalizați, din familii dezorganizate, nesupravegheați, promiscuitate sexuală, utilizatori de droguri;

v) Dializați cronic;

vi) Hepatopatii cronice de alte etiologii;

vii) Tratamente injectabile sau intervenții chirurgicale numeroase.

3) Vaccinarea are efect de prevenire atât a HVB, cât și a HVD, imunizarea anti VHB asigură implicit și protecția față de VHD.

4) Vaccinul utilizat în România – *Engerix B*:

i) 10 µg/doză până la 15 ani sau 20 µg/doză peste 15 ani, administrabil i.m., s.c. sau intradermic;

ii) imunizare activă scheme:

(a) 0-1-2-12 luni;

(b) 0-2-6 luni;

iii) rapeluri la peste 5 ani de la sfârșitul vaccinării;

iv) titrul protector de anticorpi anti HBs > 10 UI/l (rapelul recomandat la titrul < 10 UI/L);

v) se poate administra concomitent (în seringi separate) cu alte vaccinuri. Există și un preparat comun pentru imunizarea anti HVA și HVB;

vi) reacții posibile: febră, durere locală, rash, anafilaxie, episoade de hipotonie-hiporeactivitate, artralgii, vărsături sau diaree.

Profilaxie specială (profilaxia pasivă + activă)

Posibilitatea producerii infecției perinatale cu VHB impune efectuarea screening-ului pentru AgHBs și anti HBc la gravide, deoarece transmiterea perinatală se soldează la majoritatea cazurilor cu infecție cronică asimptomatică, fără icter în perioada neonatală.

Indicații: nou-născuților din mame AgHBs + pentru a preveni apariția infecției cu VHB la sugar

1. Nou-născuții din mame AgHBs + AgHBe+;

2. Nou-născuții din mame AgHBs + anti HBe+ (risc de hepatită fulminantă);

3. Nou-născuții din mame AgHBs + anti Hbe – primesc doar vaccin anti HB.

Mijloace:

1. Ig anti VHB 0,5 ml i.m. în primele 6-12 h postnatal sau 0,06 ml/kg i.m., în prima săptămână postexpunere (maximum 5 ml la copil) apoi

2. Vaccin anti HB (Engerix B)

- 3 administrări: 0-1-6 luni;
- seroconversia – anti HBs + (95%).

Alimentația naturală este posibilă după imunoprofilaxia activă și pasivă a copiilor. Alăptarea poate constitui un mecanism secundar de infectare[1]. Acest risc crește în cazul unor leziuni sângerânde sau exsudative la nivel mamar, situații în care dozele de VHB pot deveni infectante.

Alte măsuri de profilaxie generală

1. Limitarea strictă a indicațiilor transfuzionale.

2. Administrarea de eritropoietină și reducerea transfuziilor la renalii cronici cu anemie.

3. Controlul corect și permanent al produselor de sânge.

4. Măsuri curente de igienă având în vedere că există și posibilitatea transmiterii fecal-orale.

5. Măsuri suplimentare de protecție și igienă a persoanelor expuse (personal medico-sanitar, din instituțiile de ocrotire).

Măsuri terapeutice în hepatita cronică

HC persistente

- Măsuri igieno-dietetice.
- Nu necesită tratament medicamentos.

HC active necesită tratament medicamentos

- Măsuri igieno-dietetice.
- Tratament medicamentos diferențiat în funcție de forma evolutivă și etiologică.

Regim igieno-dietetic

- Repaus în perioadele de activitate a bolii; în rest repaus 8-12 ore/zi; fără activități suplimentare.
- Evitarea stresului termic.
- Regim alimentar normocaloric (80-100 cal/kg/zi), grăsimi vegetale 2-3 g/kg/zi, normoproteic și glucidic.

Tratamentul HAI

1) Terapia combinată: corticoterapie și imunosupresoare

[1] Mici cantități de AgHBs au fost detectate în laptele mamelor AgHBs+.

a) Cura de atac de 4 săptămâni are drept scop normalizarea clinică şi a transaminazelor.
   i) Prednison 2 mg/kg/zi (maximum 60 mg/zi).
   ii) Azathioprină (Imuran) 1-2 mg/kg/zi în 2 prize, la mese.
b) Tratamentul de întreţinere se menţine minimum 2 ani.
   i) Scăderea lentă (5 mg/săptămână) a dozei de Prednison în decurs de 2-3 luni, urmată de tratament discontinuu cu doză minimă ce controlează boala (absenţa citolizei).
   ii) Azathioprină în aceeaşi doză.
2) Corticoterapia sub formă de monoterapie
a) Durata – minimum 2 ani.
b) Tratament de atac 4 săptămâni cu 60 mg/zi, 7 zile, 40 mg/zi, 7 zile, 30 mg/zi, 14 zile.
c) Tratament de întreţinere 20 mg/doză, discontinuu.
3) Efectele secundare ale terapiei imunosupresoare:
a) Corticoterapia. O parte dintre aceste efecte pot fi contracarate printr-o medicaţie asociată (administrarea la mese, asocierea de KCl, calciu, antiacide, control oftalmologic la 6 luni interval pentru cataractă);
   i) încetinirea creşterii;
   ii) aspect cushingoid, vergeturi;
   iii) iritaţie gastrică, ulcer;
   iv) diabet zaharat;
   v) HTA;
   vi) demineralizări osoase;
   vii) cataractă;
   viii) tulburări psiho-emoţionale.
b) Azathioprina. În cazul apariţiei reacţiilor adverse de intensitate mică, se practică scăderea dozelor, în cazuri severe se întrerupe administrarea.
   i) colestază;
   ii) greţuri, vărsături, erupţii cutanate;
   iii) citopenie.
4) Alte opţiuni terapeutice:
a) Ciclosporina 1-2 mg/kg/zi.
b) Transplantul hepatic are o rată de supravieţuire la 5 ani de peste 90%, fiind indicat în:
   i) ciroză decompensată, encefalopatia hepatică în momentul diagnosticului;
   ii) eşecul terapiei imunosupresoare asociată deteriorării rapide clinico-biologice.

5) Remisiunea – se consideră oportună întreruperea tratamentului în următoarele condiţii:
   i) după o cură de minimum 2 ani (evaluare histologică înaintea întreruperii);
   ii) dispariţia autoanticorpilor;
   iii) histologic: dispariţia „piece meal necrosis" şi a infiltratelor inflamatorii periportale.
6) Eşecul terapeutic se manifestă prin progresia deteriorării clinice şi biologice sub tratament. Se recomandă creşterea dozelor, eventual alte opţiuni terapeutice.
7) Răspunsul incomplet constă din ameliorarea fără a se îndeplini criteriile de remisiune. Se recomandă alte opţiuni terapeutice.
8) Recăderile sunt relativ frecvente şi legate de:
   i) durata evoluţiei hepatopatiei înaintea diagnosticării;
   ii) aspectul leziunilor la PBH iniţială (prognostic foarte rezervat în cazul cirozei).
9) Prognosticul şi evoluţia sub tratament.
a) remisiunea clinică şi biologică apare la aproximativ 50% dintre cazuri sub tratament imunosupresor în interval de 2-3 ani (în lipsa tratamentului, mortalitatea este foarte crescută).
b) prognosticul este dependent de:
   i) importanţa fenomenelor biologice iniţiale (transaminazele de 10 x normalul sunt corelate cu 50% mortalitate în primii 3 ani);
   ii) stadiul leziunilor histologice (inflamaţie periportală şi „piece meal necrosis" mortalitate sub 20% în primii 5 ani, ciroza corelată cu peste 50% mortalitate în primii 5 ani);
   iii) imunologia – prognostic rezervat în asocierea cu antigenele HLA B_8, HLA DR_3, cu anticorpi LKM (caracteristici copilului, răspuns mai slab la terapia imunosupresoare).

Terapia antivirală

1) Tratamentul cu α-INT în HCB

Aspecte generale

Interferonii fac parte din categoria citokinelor, proteine cu rol în imunitate (acţiune antivirală, imunomodulatoare, antitumorală) şi în unele procese metabolice. Sub acţiunea inductorilor de interferon, multe dintre celulele cu rol de apărare secretă interferon (endogen).

La ora actuală, se cunosc 4 clase de interferoni (criterii structurale şi funcţionale: α, β, γ, ω .

INT α, β au drept principali inductori virusurile.

Interferonii induc sinteze proteice noi prin mecanisme mediate de receptori specifici, la nivelul multiplelor celule din organism. Acestea se manifestă ca efect:

1. Antiviral, prezent numai în faza replicativă, inactiv pe virusurile integrate în genomul gazdă. Când tratamentul nu a realizat clearance-ul total, după întreruperea terapiei, replicarea se poate relua. Reprezintă prima linie de apărare antivirală, înaintea apariției anticorpilor, prin inhibiția replicării virale[1], a sintezei[2] ARN mesager și prin stimularea degradării[3] acestuia.

2. Imunomodulator complex (activarea limfocitelor NK, CD_8, monocitelor, macrofagelor, sintezei de anticorpi) are o mare importanță în creșterea eficienței clearance-ului viral.

3. Antiinflamator: este benefic în reducerea inflamației și necrozei asociate HCB și HCC, prin inhibiția a numeroși proinflamatori (interleukine).

4. Antifibrozant, antitumoral.

Premisele selecției cazurilor pentru tratamentul cu α-INT

1. Boală activă histologic, virusologic, biochimic (excepții formele histologic normale sau ciroza avansată[4]);

2) Sistem imun competent;

3) Infecție recentă sau formele fără transmitere verticală sau perinatală[5].

Tratamentul HC post HVB – opțiuni

1. Monoterapie (cure limitate cronologic)

Indicațiile monoterapiei:

i) Citoliză > 2 x valori normale, cu durată prelungită > 12 luni;

ii) PBH – necroză și inflamație marcate, fibroză redusă;

iii) AgHBe + și/sau ADN-VHB + (markerii replicării virale +);

iv) Sistem imun funcțional – CD_4 valori normale;

v) Absența insuficienței cardiace, renale, imune sau a retardului psihic cu potențial de decompensare.

2. Precură (pretratament) cu cortizon 3-6 săptămâni, urmat de tratament α-INT

a. Reprezintă o variantă terapeutică mai veche, bazată pe observarea unui fenomen de *rebound* la oprirea corticoterapiei ce facilitează efectul α-INT prin exprimarea antigenică țintită pe hepatocit. Riscul ridicat al citolizei masive a dus la o tendință de abandonare a acestei opțiuni.

b. Indicații:

i) citoliză absentă sau minimă, dar aspect histologic intens modificat;

[1] proteinkinazele

[2] proteina Mx

[3] oligoadenilsintetaza

[4] Ciroza hepatică numai în stadiul Child A.

[5] Infecțiile vechi sau cele dobândite prin transmitere perinatală sau verticală se asociază de obicei cu integrarea virusului în genomul gazdei.

ii) asociere de manifestări imune extrahepatice (vasculite, miozite);

iii) manifestări hematologice (leucopenie, trombocitopenie);

iv) la reluarea curei în cazul non-responderilor.

3. Combinată (antivirale și/sau imunomodulatoare

a) *Inițială*, când există:

i) factori predictivi de răspuns nefavorabil la monoterapia cu α-INT;

ii) contraindicații ale monoterapiei cu α-INT.

b) *Ulterioară*, când răspunsul la α-INT este absent, parțial, eșec.

Dozele de α-INT – 2a, 2b sau N utilizate la copil, conform Consensului Național de la Târgu-Mureș, 1997, sunt:

– 3 MUI x 3/săptămână, 24 săptămâni, administrare subcutanată;

– dozele se pot crește la 5-10 MUI/doză când există factori predictivi de răspuns nefavorabil.

Contraindicațiile tratamentului cu α-INT (temporare sau definitive)

1. insuficiență hepatică, timp de PT prelungit > 4 s față de martor;
2. ciroză hepatică decompensată (ciroza hepatică constituie, în general, o contraindicație; în stadiile inițiale, compensate – Child A – este posibil tratament cu α-INT;
3. colestază marcată;
4. hepatită autoimună;
5. afecțiuni cardiace (endocardită, cardiomiopatie, insuficiență cardiacă), renale sau respiratorii severe;
6. afecțiuni psihice;
7. tulburări endocrine;
8. trombocitopenii, leucopenii;
9. hipersensibilitate la α-INT.

Efectele secundare ale α-INT

– *precoce* (ce se remit spontan după 2 săptămâni): generale „flu-syndrome", febră, mialgii, cefalee, simptome neurologice;

– *tardive*: neuropsihice, musculare, imune, endocrine, ponderale, cutanate, hematologice, hepatice, digestive, renale, pulmonare, cardio-vasculare.

Recăderea se definește prin reapariția modificărilor biochimice și virusologie, după o perioadă de normalizare:

– reapariția citolizei;

– reapariția markerilor de replicare virală.

Factorii ce pot explica recăderea:

1. suprainfecția cu alte virusuri (HIV, CMV, VEB);

2. hepatite toxic-medicamentoase (tuberculostatice, anticomițiale, toxice hepatice);

3. hepatopatii metabolice asociate.

4. nerespectarea inițială a criteriilor corectate de selecție pentru tratamentul cu α-INT;

5. nerespectarea protocolului terapeutic (întreruperea precoce a administrării, doze necorespunzătoare);

6. hepatită autoimună, nediagnosticată inițial sau apărută sub tratament;

7. deficite imune;

8. anticorpi anti α-INT.

Evaluarea eficienței tratamentului cu α-INT

Una dintre condițiile esențiale pentru o creștere a eficienței tratamentului cu α-INT este o selecție cât mai riguroasă a cazurilor, conform criteriilor de mai sus. Seroconversia este obținută în aceste cazuri la 50-70% dintre pacienții ce au primit monoterapie timp de 6 luni, iar AgHBs dispare la 30% dintre cei considerați responderi.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu α-INT

	Răspuns complet[1]	Răspuns parțial[2]	Răspuns absent
ADN-VHB	↓/0	↓/0	+
ADN polimerază	↓	↓	+
AgHBe	–	–	+
AgHBs	–	+	+
Transaminaze	N	N	↑
Histologie	reducerea inflamației și fibrozei	ameliorare	persistența modificărilor

Controlul eficienței se face printr-o determinare periodică serologică și virusologică (0, 3, 6, 9 luni, 1, 2 și 4 ani).

Într-o primă etapă (primele 3 luni), tabloul serologic se caracterizează prin prezența markerilor de replicare virală (AgHBe +, ADN-VHB +) și absența Ac anti HBe.

În cazul evoluției favorabile sub tratament (după primele 3 luni), are loc dispariția markerilor de replicare virală (AgHBe, ADN-VHB) și apariția Ac anti HBe, cu menținerea, în etapele următoare, a seroconversiei.

Tratamentul cu α-INT în HC cu VHD

Eficiența tratamentului în această formă de HC este mai redusă decât în HCB, dar gravitatea ei impune toate eforturile pentru obținerea ameliorării. Efectul terapeutic este dependent de doza și de durata

[1] **Răspuns complet susținut** – menținerea normalizării biologice și virusologice peste 6 luni de la întreruperea tratamentului cu α-INT.

[2] **Răspuns temporar complet sau parțial** – menținerea normalizării/ameliorării biologice și virusologice mai puțin de 6 luni de la întreruperea tratamentului cu α-INT.

tratamentului. În ansamblu, ameliorarea histologică apare la 40-60% din cazuri, recăderile sunt mai frecvente, dar răspund la reluarea tratamentului.

Monitorizarea tratamentului:

– Răspuns complet – dispariția ARN-VHD, absența citolizei, ameliorarea histologică.

– Răspuns parțial – scăderea transaminazelor la ½ din valoarea pretratament, scăderea nivelului ARN-VHD.

Monitorizarea se face la aceleași intervale ca în HCB (0, 3, 6, 9 luni, 1, 2 și 4 ani), cu determinarea ARN-VHD, IgM anti VHD.

Doza recomandată la copil este de 9 MUI x 3/săptămână, durata 6 luni.

Există posibilitatea de reducere a dozelor, cu menținerea unei doze minime ce asigură remisiunea, timp de 12 luni în total (experiență mai ales la adult).

Tratamentul cu α-INT în HC cu VHC

Indicații – factorii de prognostic favorabili în tratament:

– infecția recentă (< 4 ani);

– infecție dobândită pe alte căi decât transfuzia;

– TGO/TGP < 0,75;

– nivel redus al încărcării virale (ARN VHC < 2 x 10^6 copii/ml);

– genom diferit de 1-b;

– nivel redus al fibrozei.

Doze la copil

– 3 MUI x 3/săptămână, subcutanat, timp de 12 luni;

– există o relație directă între durata tratamentului și eficacitate, durata de 12 luni fiind considerată în majoritatea cazurilor optimă;

– există și scheme terapeutice cu doze mari de inducție (2-4 săptămâni), urmate de doze de întreținere 12 luni. Această strategie urmărește reducerea numărului mare de recăderi în prima variantă de tratament (50%).

Monitorizarea eficienței tratamentului

1. Determinarea încărcăturii virale la 48 h de la debutul terapiei.
2. Determinarea lunară a enzimelor hepatice și a ARN-VHC.
3. Determinarea după 3 luni de tratament a enzimelor hepatice și a ARN-VHC cu încadrarea în:
   a. responderi – continuarea α-INT;
   b. nonresponderi – indicație de terapie combinată.

Tipuri de răspuns

1. Complet:
   a. dispariția ARN-VHC[1];

[1] Scăderea rapidă, în primele 48 h de tratament, a ARN VHC este considerată cu mare importanță predictivă pentru eficiența α-INT.

b. normalizarea transaminazelor;
c. histologic – reducerea activității și fibrozei.

2. Parțial:
a. ARN-VHC persistent;
b. transaminazele 1/2 din valoarea inițială;
c. ameliorare histologică.

3. Întrerupt – efect temporar, cu reapariție a citolizei și a încărcării virale după o inițială scădere a acestora, prin formarea de anticorpi la α-INT. Se indică schimbarea preparatului cu β-INT.

2) Terapie combinată

Reprezintă tendința actuală în tratamentul HC virale. Se realizează prin asocierea:
– a două antivirale;
– unui antiviral cu un imunomodulator.

În tabelul 5 prezentăm câteva exemple de combinații utilizate în HCB

Tabelul 5

α-INT	Lamivudina	Durata 13 luni
α-INT	Citokine antisens	
α-INT	Lamivudina + AZT	În infecția dublă VHB + HIV
Lamivudina	Famciclovir	La non-responderii la α-INT
Lamivudina	Adefovir/Ciclopeptyl-guanozină	

Terapia combinată în HC postHVC:

– schema utilizată la ora actuală: α-INT 3 MUI x 3/săptămână + Ribavirină maximum 1200 mg/zi, cu durata de 6 luni;

– variantele posibile sunt prelungirea la 12 luni a tratamentului sau terapiei de inducție cu α-INT, indicate în cazurile problemă.

Noi strategii terapeutice

1. Ofloxacina + α-INT – reducerea încărcării virale și a modificărilor biochimice.

2. N-acetilcisteina – furnizarea de glutation ce facilitează efectele α-INT[1].

3. UDCA (acid ursodeoxicolic) – reduce citoliza.

4. Terapia genetică și imunologică este o terapie de viitor, prin eforturile de găsire a tehnicilor de inhibare selectivă a ADN polimerazei VHB, transplantelor medulare de la donori imunizați VHB, vaccinări cu ADN plasmidic.

[1] Scăderea glutationului limitează efectele α-INT

Dispensarizarea

1. Aprecierea tendințelor evolutive din punct de vedere clinic, biologic, histologic.
2. Evitarea noxelor hepatice.
3. Internarea în perioadele de activitate ale bolii.
4. Asistență psiho-socială.

Bibliografie selectivă

1. BISCEGLIE A. M. – *Antiviral therapy of chronic viral hepatitis*; Am. J. Gastroenterol., 85 (6), 650-652, 1990.
2. CASTO D., BRUNELL P.A. – *Safe handling of vaccines*; Pediatrics, 87, 1, 1991.
3. CIOFU E., CIOFU C. – *Esențialul în pediatrie*. Ed. Medicală Amaltea, București, 1997.
4. LA BANDA F. – *Recombinant alpha 2 interferon. Treatment in children with chronic hepatitis B*; Lancet 1, 1988.
5. EVELINA MORARU – *Hepatita cronică la copil*. Ed. Polirom Iași, 42, 61, 178, 185, 407-10, 1999.
6. PAWLOTSKY J.M., DUHAMEAUX D. – *Hépatite a virus B: épidemiologie, étiologie, diagnostic, evolution, prognostic, principes de traitement*; Rev. du Prat. 42 5, pg. 617-620, 1992.
7. SCHEUER P.J. – *Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment*; J. Hepatol. 13, 373-4, 1991.
8. ROSALIE SAGRAVES, JENNIFER M. COLLURA, DONNA M. KRAUS – *New pediatric antiretroviral agents*; J. of Ped. Health Care, iulie/august 2000.

8.11. HEPATOMEGALIA – CAUZE (A. Georgescu)

Mecanismele prin care se realizează hepatomegalia sunt multiple:
– creșterea numărului sau dimensiunilor celulelor (ca în tezaurizările de grăsimi, glicogen ș.a.);
– inflamație (mărirea hepatocitelor sau a celulelor Kupffer, boli autoimune);
– infiltrație tumorală (tumori primare sau secundare, metastaze);
– creșterea dimensiunilor spațiului vascular (obstrucție intrahepatică, cauze suprahepatice);
– creșterea dimensiunilor spațiului biliar;
– alte mecanisme: idiopatic (benign?) ș.a.

Cauzele hepatomegaliei, extrem de numeroase și de variate, pot fi grupate în:

I. Afecțiuni congenitale

1. chisturi (chistul de coledoc, degenerescența polichistică a ficatului);

2. fibroză hepatică congenitală;
3. hamartoame.

II. Afecțiuni dobândite

1. traumatisme (chisturi sau hematoame posttraumatice);
2. infecții (acute sau cronice, virale, bacteriene ş.a.):
   a. virale:
      - virusurile hepatitei (A, B, C, D, E, G);
      - alte virusuri (Epstein-Barr, HIV, citomegalic, herpetic, rubeolic, varicelos, Coxsakie, APC, ECHO ş.a.), implicate cu precădere în etiologia hepatitei neonatale (sindromul TORCH), enterovirusuri;

   b. bacteriene: septicemii, sifilis (şi alte infecții intrauterine şi intrapartum la nou-născut), tuberculoză, perihepatite bacteriene (gonococică, cu *Chlamydia trachomatis*), bruceloză, leptospiroză, borelioze (boala Lyme, febra recurentă), abcese hepatice, colangite;
   c. rickettsiozice: febra Q;
   d. parazitare: chist hidatic hepatic, amoebiază, echinococcoza alveolară, fasciolaza, schistosomiaza, toxoplasmoza (formă congenitală), malaria, larva migrans viscerală, capilariaza, leishmaniaza ş.a.;
   e. fungice: candidiaza, aspergiloza, histoplasmoza.
3. procese inflamatorii:
   - autoimune (hepatita autoimună);
   - colagenoze (ARJ, LES, vasculite sistemice, sindromul Kawasaki);
   - colangita sclerozantă primară;
   - hepatite cronice;
   - mărirea de volum a celulelor Kupffer;
   - sarcoidoze.
4. cauze toxice – hepatite induse de droguri şi toxice (chimice şi vegetale).
5. boli metabolice:
   - anomalii ale ciclului ureei;
   - anomalii ale oxidării acizilor graşi, acidemii organice;
   - boli ale metabolismului glucidic: galactozemia, intoleranța ereditară la fructoză, glicogenoze;
   - boli ale metabolismului aminoacizilor: cistinoza, tirozinemia;
   - boli lizozomale: lipidoze (boala Wolman), sfingolipidoze (boala Gaucher, boala Niemann-Pick, gangliozidoza GM1, boala Fabry, boala Farber, leucodistrofia metacromatică), mucopolizaharidoze (boala Hurler, Hunter, Maroteaux-Lamy, Morquio, Sanfilippo, Sly), alte boli lizozomale (I–cell disease, mannozidoza, sialidoza);
   - boli peroxizomale: sindromul cerebro-renal Zellwenger, adrenoleucodistrofia metacromatică, tipul infantil al sindromului Refsum);
   - deficitul de alfa-1 antitripsină;
   - diabetul zaharat (şi copilul născut din mamă diabetică);
   - hipervitaminoza D;
   - maladia Wilson;
   - mucoviscidoza;
   - sindromul Beckwith;
   - steatoze hepatice de diverse cauze;
   - tezaurizarea neonatală a fierului.
6. cauze cardio-vasculare (supra- sau intrahepatice):
   - boala venoocluzivă (obstrucția intrahepatică a fluxului venos);
   - hepatic wein web;
   - insuficiență cardiacă congestivă;
   - pericardita constrictivă (şi alte boli pericardice);
   - sindromul Budd - Chiari (tromboza venei hepatice);
   - tahicardia paroxistică supraventriculară congenitală (la nou-născut);
   - tamponada.
7. procese tumorale (benigne sau maligne, primare sau secundare, metastatice):
   - adenoame;
   - chiste solitare (benigne, hemagioendoteliom benign) sau hemangiomatoza multinodulară;
   - carcinom hepatocelular;
   - hepatoblastom;
   - hiperplazia nodulară focală;
   - histiocitoze;
   - leucemii;
   - limfangioame;
   - limfoame;
   - metastaze diverse (mai ales neuroblastom);
   - neuroblastoame (primare sau metastatice: sindromul Pepper);
   - rabdomiosarcomul hilului hepatic;
   - sarcoame;
   - tumora Wilms.
8. cauze biliare (în general procese obstructive):
   - atrezia căilor biliare extrahepatice;

- boala Caroli;
- colestaza intrahepatică familială progresivă;
- litiaza (colelitiaza, litiaza canalului hepatic);
- obstrucții extrahepatice;
- sindromul Alagille;
- stenoze biliare.

9. cauze diverse:
   - abetalipoproteinemia;
   - amiloidoza;
   - anemii hemolitice cronice (genetice): drepanocitoza, talasemii, microsferocitoză;
   - boala Abt-Letterer-Siwe;
   - boala granulomatoasă cronică;
   - cauze idiopatice (benigne?)
   - ciroze hepatice;
   - hemocromatoză;
   - hepatomegalii induse de medicamente, radioterapie ş.a.;
   - hiperalimentația;
   - maladia hemolitică a nou-născutului;
   - malnutriție protein-calorică;
   - nutriția parenterală totală, prelungită;
   - obezitatea;
   - sarcina;
   - sarcoidoză;
   - sindromul Reye (şi sindroamele înrudite).

Bibliografie selectivă

1. BEHRMAN R.R. and colab. (Edts): NELSON TEXTBOOK OF PADIATRICS, 16th Ed. W. B. Saunders Co, 2000.
2. GRIGORESCU – SIDO O.: *Tratat elementar de pediatrie*, vol. III, Casa Cărții de Știință – Cluj-Napoca, 1997.
3. HAY W. W. and colab. (Edts.): *Current Pediatric Diagnosis and Treatment*, 14th Ed. LANGE MEDICAL BOOKS/Mc GRAW-HILL, 1999.
4. McMILLAN J. A. (Edt.): *Oski's Pediatrics*, 3rd Ed. Lippincott Williams & Wilkis Co., 1999.
5. POPESCU V. (sub red.): *Algoritm diagnostic şi terapeutic în pediatrie*. Ed. Medicală Amaltea – Bucureşti, 1999.
6. RUDOLPH A. M. (Edt.): *Rudolpg's Pedistrics*, 20th Ed. Appleton and Lange, 1996.

9. APARATUL URINAR

9.1. GLOMERULONEFRITELE ACUTE POSTINFECȚIOASE (G.N.A.P.I.)

(A. Georgescu)

GNAPI grupează o serie de glomerulopatii ale copilului caracterizate prin apariția consecutivă unei infecții acute, a unei glomerulonefrite (G.N.) cu debut brusc, manifestată prin:

- sindrom urinar (hematurie, adesea macroscopică, şi proteinurie), asociat, variabil cu
- edeme, hipertensiune arterială (H. T. A.), insuficiență renală acută (I. R. A.) şi, uneori, semne de sindrom nefrotic.

Etiologie

1. Bacteriană:
   - streptococul beta hemolitic grup A (imensa majoritate a cazurilor);
   - alte bacterii (gram pozitive sau negative): *Streptococcus pneumoniae* (pneumococ), *Streptococcus viridans*, stafilococ (coagulopozitiv sau negativ), meningococ, *Esherichia coli, Salmonella*, leptospire ş.a.;
2. Virală (adeno-, echo-, mixovirusuri, virusul varicelei, al rujeolei, al parotiditei epidermice, hepatitei, virusul Epstein-Barr ş.a.);
3. Rickettsiană (tifos exantematic, febra Q);
4. Fungică;
5. Parazitară (extrem de rar: malaria, toxoplasmoza, trichineloza).

GLOMERULONEFRITA ACUTĂ POSTSTREPTOCOCICĂ (G.N.A.P.S)

G.N.A.P.S. reprezintă până la 95% dintre G.N.A.P.I şi se defineşte prin criterii:

- *clinice*: prezența (în perioada de stare) a sindromului urinar, asociat sau nu cu cel edematos, hipertensiv şi de retenție azotată;
- *etiologice*: apariție după infecția cu streptococ betahemolitic grup A;
- *patogenice*: boală a complexelor imune circulante (scăderea complementului seric, dovezi histologice ş.a.);
- *histopatologice*: glomerulită difuz-proliferativă, exsudativă, endocapilară şi
- *evolutive*: evoluție autolimitată, către vindecare (deplină sau „cu defect").

Etiologie şi epidemiologie. G.N.A.P.S. este o complicație tardivă a infecției cu tulpini nefritigene de streptococ betahemolitic grup A (mai ales tulpinile A12, A4, A5, A25, în infecțiile respiratorii şi A14, A49 în cele cutanate).

Poarta de intrare este, cel mai adesea, respiratorie (căile superioare: faringoamigdalite etc.) sau cutanate (piodermite).

Perioada de latență dintre infecția streptococică şi debutul G.N.A.P.S este, de regulă, asimptomatică.

Tabloul clinic

Vârsta predilectă: 6-12 ani (extrem de rară sub 3-4 ani), raport băieți/fete: 2/1.

1. Infecția streptococică premonitorie (respiratorie sau cutanată) este prezentă în toate cazurile.

2. Perioada de latență (până la debutul G.N.A.P.S.) durează 8-14 zile (până la 21 de zile după infecțiile cutanate și 15-25 zile după scarlatină) și este, de obicei, asimptomatică sau marcată de acuze nespecifice, vagi: subfebrilitate, astenie, inapetență, fatigabilitate, epistaxis, artralgii ș.a.

3. Debutul bolii este acut și se manifestă:

- fie **tipic**: manifestări urinare (hematurie, oligurie), însoțite adesea de edeme și, eventual, de febră;
- fie ***mai puțin tipic***, cu predominanța (uneori brutală) a unuia dintre sindroamele majore ale bolii: insuficiență cardiacă (edem pulmonar acut), HTA brutală, cu manifestări neurologice („encefalopatie hipertensivă") sau I.R.A.;
- debutul poate fi și complet **atipic**: febră (chiar debut pseudo-infecțios), cefalee, vărsături, anorexie, dureri abdominale (chiar pseudocolicative) sau în flancuri, stare de rău (letargie). De regulă, în zilele următoare, apar semnele urinare revelatoare.

Manifestările de debut pot avea o intensitate foarte variată, de la forme oligosimptomatice, minore, până la forme cu prognostic rezervat.

4. Perioada de stare este dominată de cele patru sindroame „cardinale", prezente de obicei de la debutul bolii și care au o severitate foarte variată:

a. Sindromul urinar: – sine qua non pentru diagnostic:

- *hematurie* (macroscopică sau microscopică) nedureroasă („pecetea bolii"), comparată divers („spălătură de carne", ceai concentrat, pepsi-cola, bere, cafea etc.), niciodată cu cheaguri de sânge. Păstrată în vas, urina devine brun-negricioasă, cu un depozit cafeniu-roșcat;
- *oligurie* (sub 300 ml/m^2 s.c./zi).

În cca. 10% din cazuri, sindromul urinar (uneori foarte discret) este singura manifestare clinică.

b. Sindromul edematos (hidropigen sau retenție hidro-salină), prezent în majoritatea cazurilor, variabil ca intensitate, cu toate caracterele edemelor renale (albe, moi, pufoase, localizare în țesut subcutanat lax bogat), moderate sau discrete (excepțional-severe până la anasarcă), uneori oculte (cântărire zilnică obligatorie).

Edemele încep de obicei la pleoape și față și au o intensitate ce variază de-a lungul zilei (totdeauna mai accentuate matinal). Copilul cu edeme poate prezenta semne de congestie circulatorie (ortopnee, dispnee, tuse, raluri, ritm de galop, cardiomegalie, edem interstițial pulmonar), dar insuficiența cardiacă congestivă severă este foarte rară.

c. Sindromul hipertensiv (de supraîncărcare vasculară), prezent la 50-90% din cazuri, cu valori crescute atât sistolice, cât și diastolice (HTA „mixtă"), de obicei moderată (120-180/80-120 mmHg), poate fi și severă. Adesea invers proporțională cu gradul edemelor, HTA se asociază cu bradicardie și are frecvente oscilații bruște (în decursul aceleiași zile), impunând monitorizare strictă.

Alte semne de supraîncărcare cardiovasculară: tahicardie, cardiomegalie, ritm de galop, stază în venele mari (pulsații jugulare, reflux hepatojugular, presiune venoasă centrală crescută), hepatomegalie de stază (ficat moale, sensibil), până la edem pulmonar acut în formele severe.

În 5-8% din cazuri apar semne de hipertensiune intracraniană (encefalopatie hipertensivă): cefalee, vărsături, somnolență, modificări de comportament, diplopie, amauroză tranzitorie, confuzie, agitație marcată, afazie, convulsii, comă (uneori exitus). Prelungirea acestor simptome poate fi urmată de sechele.

d. Sindromul de retenție azotată (al IRA) are expresie preponderent biochimică.

Simptomele nespecifice sunt frecvent prezente: febră, inapetență, stare de rău (chiar letargie), dureri abdominale sau lombare, vărsături, cefalee.

Unii autori descriu *forme clinice* în funcție de debut, de prezența IRA sau de tabloul oligosimptomatic.

Investigații paraclinice

1. Sindromul urinar:

- *hematurie* (100% din cazuri) macroscopică (la peste 1/3 din copii) sau microscopică, de origine glomerulară (hematii cu aspect modificat, asociere cu cilindrurie și proteinurie) eliminând necesitatea explorărilor radiourologice (indicate în hematuriile extraglomerulare). Se notează frecvent cilindri eritrocitari (până la 75% din cazuri);
- *proteinurie* constantă, 0,5-2 g/24 h ore (rareori mai mare), necorelată cu severitatea bolii, inițial neselectivă (de tip glomerular), devine selectivă către convalescență. Electroforeza proteinelor urinare servește și pentru definirea proteinuriei reziduale (vindecare „cu defect");
- *cilindrurie* frecventă: hematici (cea mai mare valoare diagnostică), granuloși și hialini (nesemnificativi);
- *leucociturie* frecventă (chiar cilindri leucocitari);
- *densitate urinară* normală sau ușor crescută (de regulă peste 1 020), cu hiperosmolaritate (peste 500 mOsm/l), pH de obicei acid și capacitate de concentrare păstrată.

În perioada de stare a G.N.A.P.S., examenele de urină se vor repeta la cel mult 2-3 zile (cu dozarea proteinelor în urina de 24 de ore). Periodic se vor face: ionograma urinară, electroforeza proteinelor urinare şi determinarea osmolarităţii acesteia.

2. Sindromul hipertensiv se asociază relativ rar cu modificarea fundului de ochi (examen obligatoriu în toate cazurile cu HTA sau cu simptome neurologice): edem papilar şi stază în venele retiniene (N.B. hemoragiile şi/sau exsudatele sugerează o G.N. cronică, acutizată).

3. Sindromul de retenţie azotată. Creşte azotul neproteic sanguin datorită reducerii filtrării glomerulare (dovadă: clearance-ul creatininei endogene scăzut, ca şi fracţia de filtrare), dar cu flux plasmatic renal normal (clearance al acidului paraaminohipuric şi al insulinei cu valori normale). Până la 75% din copii au uree peste 40 (până la 100) mg/dl, creatinină serică peste 1,2 mg/dl (se pot nota creşteri disproporţionate ale ureei faţă de creatinină) şi acid uric peste 4 mg/dl. În formele cu IRA: acidoză metabolică.

Complementul seric (C.S.) scade apreciabil: C.S. total şi, mai ales, fracţiunea C3 (ocazional şi C4), încă de la debut, practic în 100% din cazuri (rarisim rămâne normal) şi se menţine astfel pe toată durata activă a bolii (10-56 zile de la debut), fără a se corela cu gravitatea G.N.A.P.S.

Valori scăzute ale C.S. se mai întâlnesc doar în alte G.N. (din LES, infecţii sistemice, G.N. membranoproliferative) şi în crioglobulinemie.

Alte investigaţii:

- *hemograma* (importantă în diagnosticul diferenţial cu sindromul hemolitic-uremic): moderată anemie normocromă, uşoară leucocitoză cu neutrofilie (tranzitorie), serie trombocitară normală.
- *VSH* quasiconstant accelerată şi reactanţi de fază acută (probe inflamatorii nespecifice) de obicei pozitivi: fibrinogen, proteina C reactivă, electroforeza proteinelor plasmatice (cresc alfa-2 şi mai puţin gammaglobulinele), cu valoare mai ales în urmărirea bolii (se normalizează la intrarea în convalescenţă).
- *ionograma serică* – hiponatriemie de diluţie (în formele cu oligoanurie); în prezenţa IRA: cresc valorile serice ale fosforului anorganic (se poate asocia hipocalcemia), sulfaţilor, magneziului şi potasiului. La intrarea în convalescenţă, poliuria poate genera o accentuată hiponatriemie şi hipokaliemie.
- *ECG* confirmă hiperpotasemia (unda P este turtită până la dispariţie, PR alungit, complexe QRS lărgite şi deformate, T înalt, ascuţit, simetric, ST deprimat, iar la peste 9-10 mEq/l, aritmii severe sau oprirea cordului), eventual suprasolicitarea VS sau semne de hipokaliemie.

- *radiografia toracică* poate confirma congestia în circulaţia pulmonară, eventual moderată cardiomegalie, cu normalizare pe măsura reluării diurezei.
- *crioglobulinele* sunt adesea prezente în ser în fazele precare ale bolii.
- *factorii coagulării* confirmă coagularea intravasculară localizată (activitate plasmatică ades crescută la debut, prezenţa produşilor de degradare ai fibrinei în sânge şi urină, scăderea F3).
- *natura imună* a bolii este susţinută şi de valorile scăzute ale properdinei serice, creşterea IgG (peste 1 600 mg/dl în peste 90% din cazuri), prezenţa C3Na F, a complexelor imune circulante ş.a. Peste 3/4 din cazuri au factor reumatoid prezent (titru până la 1/32).

Demonstrarea etiologiei streptococice a bolii

Se realizează:

- fie prin demonstrarea **directă** a prezenţei SßH grup A în culturi faringiene sau cutanate (N.B.: culturile negative nu exclud diagnosticul şi există şi purtători sănătoşi!),
- fie prin demonstrarea **indirectă** a infecţiei streptococice recente:
  - titrul ASLO crescut la peste 80% din cazuri (nu este proporţional cu gravitatea bolii şi nu este element de prognostic), mai puţin în infecţiile cutanate;
  - alţi markeri ai infecţiei streptococice: cel mai fidel test este titrul antidezoxiribonuclează B (DN-ază B), inclusiv în infecţia cutanată. Se mai folosesc: antihialuronidaza (AHD), antistreptokinaza (ASK), antistreptodornaza (ASD), antinicotinamid-adenin dinucleotidaza (NAD-ază) sau un complex de anticorpi steptozyme (acesta creşte procentul pozitivităţii la peste 95% din cazuri).

Puncţia bioptică renală (PBR) nu este necesară în imensa majoritate a cazurilor. Indicaţiile sale se rezumă la:

- cazurile cu debut sau manifestări atipice (anurie severă, persistentă, sindrom nefrotic, azotemie marcată, absenţa hipocomplementemiei sau a dovezilor etiologiei streptococice);
- evoluţie prelungită a hipocomplementemiei (peste trei luni), a HTA, a hematurie macroscopice (peste o lună de la debut), ori a alterării funcţiei renale;
- extrem de rare cazurile de reîmbolnăvire („al doilea atac de G.N.A.P.S.");
- eventual proteinuria sau hematuria reziduală (pentru confirmarea vindecării cu „defect").

Diagnosticul pozitiv se bazează pe asocierea sindromului urinar (indispensabil) cu 1-2 sau cu toate celelalte trei sindroame „cardinale" ale bolii, cu scăderea C.S., coroborate cu dovezile infecţiei streptococice recente. Evoluţia autolimitată şi vindecarea (care sunt regula) reprezintă dovezi ulterioare în sprijinul diagnosticului.

Foarte rar (mai ales la contacții copilului cu G.N.A.P.S. aflat în colectivitate) urina poate fi persistent normală, diagnosticul bazându-se pe C.S. scăzut şi pe infecția streptococică recentă.

Diagnosticul diferențial. Uneori, diagnosticul de G.N.A.P.S. se pune după excluderea altor boli cu manifestări similare (la debut multe afecțiuni renale o pot mima).

Formele cu tablou clinic dominate de *unul* dintre sindroame:

- *edemele*: se precizează originea lor renală (se exclud cele de alte cauze), apoi se exclud alte boli renourinare cu edeme (sindrom nefrotic ş.a.) şi se precizează etiologia şi tipul de G.N.A. (clinic, eventual histopatologic). Raționament similar este util în cazurile dominate de *HTA* sau *retenție azotată* (se exclud alte cauze renale, extrarenale, vasculare, endocrine etc.).
- *proteinuria* izolată (foarte rar întâlnită) pune în discuție: proteinuria de efort, de ortostatism, lordoză sau proteinurii „organice" (sindrom nefrotic, G.N.C., tubulopatii congenitale sau toxice, boli metabolice ereditare, IRC, nefropatii interstițiale cronice, litiază, TBC, rinichi polichistic etc.).
- *hematuria* izolată impune excluderea falselor hematurii, putând fi uneori o redutabilă problemă de diagnostic (tabel 1 şi 2).

În G.N.A.P.S. cu tablou plurisimptomatic, diferențierea va viza boli care întrunesc aceleaşi simptome: sindrom nefrotic (edeme şi proteinurie masive, C.S. normal, sindrom lipidoprotidic), G.N. „focale" (debut intrainfecțios, prezența doar a sindromului urinar, C.S. normal), G.N.C. acutizate (este necesară PBR), endocardita bacteriană (poate genera o G.N. hipocomplementemică cu IRA), ş.a.

Formele de debut sau cu manifestări atipice pun uneori grele probleme de diagnostic cu alte cauze de IRA sau de insuficiență cardiacă, cu boli ce mimează encefalopatia hipertensivă ş.a.

Evoluție. G.N.A.P.S. parcurge, în peste 95% din cazuri, aceleaşi etape:

- infecția streptococică premonitorie;
- perioada de latență (7-21 zile);
- debut, de regulă, acut;
- perioada de stare (faza acută), în medie de 7-14 zile, uneori mai mult (semnele se remit însă în totalitate în maximum două luni, doar modificările urinare pot persista chiar peste un an). De obicei, diureza se reia în 3-7 zile de la debut, apoi regresează edemele şi HTA, dispărând congestia circulatorie (în primele 14 zile). Hematuria îşi păstrează aspectul macroscopic 1-2 săptămâni de la debut.

Tabelul 1. Aspect macroscopic patologic al urinei

Culoare:
- **galben-închisă**: urină concentrată, prezența pigmenților biliari, medicamente (furazolidon ş.a.);
- **maro-închisă sau neagră**: sânge, acid homogentisic (alcaptonurie), melanină, tirozinoză, methhemoglobină;
- **roşie**:
  - sânge (hemoglobină sau eritrocite)
  - falsă hematurie
  - prezență de antocianine (sfeclă, mure, cireşe)
  - mioglobinurie
  - coloranți alimentari
  - afecțiuni metabolice (porfirinurie, tirozinoză, excreție crescută de urați ş.a.)
  - cauze medicamentoase (desferioxamină, clorochin, rifampicină, fenolftaleină, piridium, nitrofurantoin, ibuprofen, sulfasalazină, alfa-metil DOPA ş.a.

Tabelul 2

I. Cauze extraurinare:
- *Diateze hemoragice*:
  - trombocitopenii (centrale sau periferice)
  - hemofiliile
  - alte deficite ale coagulării (congenitale sau dobândite)
  - utilizarea anticoagulantelor

Efortul fizic

II. Cauze urinare

Boli renale parenchimatoase
- *Nefropatii glomerulare*
  - boli ereditare (sindromul Alport, hematuria benignă familială, sindromul „unghie-rotulă", boala Fabry)
  - boli dobândite: G.N.A.P.I. (inclusiv G.N.A.P.S.), G.N. din endocardita bacteriană subacută, din shuntul ventriculojugular infectat, din infecția cu virusul hepatitei B, din luesul congenital, malarie şi toxoplasmoză, G.N. din boli sistemice (LES, alte vasculite, PAN, diabet zaharat, granulomatoză Wegener, sindromul Goodpasture, sindromul hemolitic uremic), G.N. primitive diverse (G.N. membranoproliferative etc.).
- *Nefropatii tubulointerstițiale*
  - ereditare sau câştigate (boala polichistică renală, displazii renale diverse, cistinoza şi oxaloza ereditară etc.)
  - dobândite: nefropatia interstițială idiopatică, necroze papilare renale, boli sistemice (LES, sarcoidoză), sindrom Sjögren, respingerea rinichiului transplantat, toxice exogene, neopalzii (tumora Wilms, infiltrații renale (limfomatoase sau leucemice), boli metabolice (hipercalcemie, hiperkaliemie, hiperuricemie), medicamentoasă (aminoglicozide, ciclosporină, substanțe de contrast, analgezice etc.), hipersensibilizare (penicilină, sulfamide, diuretice, antiinflamatorii nesteroidice ş.a.), cauze infecțioase diverse, secundare nefrolitiazei şi uropatiei obstructive de reflux, traumatisme.
- *Nefropatii vasculare* (tromboza venei sau arterei renale, malformații arteriovenoase, HTA malignă, siclemia ş.a.)
- Afecțiuni ale căilor urinare: infecții urinare, litiază, corpi străini, nefropatii obstructive, tuberculoză renală, cistită acută hemoragică, periureterite, prostatite ş.a.

În perioada de stare pot surveni complicații severe ale HTA și IRA, până la edem pulmonar acut sau „eclampsie pseudouremică", care sunt și cauza foarte rarelor (sub 1%) decese.

Sfârșitul fazei acute este marcat de normalizarea diurezei. Faza de ameliorare este marcată de dispariția edemelor, a HTA și retenției azotate, durata ei fiind de 14-28 zile. În plus, dispar semnele inflamatorii, hematuria microscopică (la cca. 2/3 dintre cazuri) și hipocomplementemia (de regulă în 3-30 de zile de la debut, excepțional până la șase săptămâni). Treptat se normalizează și filtrarea glomerulară (GFR) și fracția de filtrare (vindecarea histologică survine după mai multe luni de la debut).

- convalescența durează până la un an de la debut. La cca. o treime din cazuri persistă o discretă proteinurie de aspect glomerular selectiv (sub 0,5 g/l) cu sau fără hematurie microscopică, fără nici o altă manifestare clinică sau biologică (rareori acestea pot persista 18-36 de luni, dar și aceste cazuri merg, în final, spre vindecare).
- vindecarea se apreciază la un an de la debut; în 90-95% cazuri aceasta este deplină, în 5-10% fiind „cu defect" (persistența unor sechele glomerulare minime, neevolutive: hematurie microscopică și/sau discretă proteinurie reziduală). Unii autori se întreabă însă dacă acest „defect" nu reprezintă de fapt o altă boală.

Prognosticul este excelent în toate cazurile care depășesc faza acută a bolii (complicațiile beneficiază, în general, de tratament, cu condiția unei atente supravegheri în spital și a depistării precoce). Semne de rău augur (care indică PBR) sunt: persistența deteriorării funcției renale sau a anomaliilor urinare (peste 18-36 de luni), a hipocomplementemiei sau asocierea semnelor de sindrom nefrotic. Excepțional s-a notat evoluția spre o G.N. rapid progresivă sau spre IRC, dar aceste cazuri sunt considerate forme de la început progresive (care au împrumutat inițial tabloul G.N.A.P.S.).

Tratament. Nu există un tratament specific pentru ameliorarea leziunilor inflamatorii, el suprapunându-se tratamentului IRA sau adresându-se manifestărilor clinice ale G.N.A.P.S.

Spitalizarea se impune în toate cazurile datorită riscului de complicații imprevizibile, grave, mai ales HTA.

Repausul la pat este necesar doar în cazurile severe sau atunci când este preferat de copil (este demonstrat că activitatea nu are efecte nocive asupra vindecării). O dată afirmată vindecarea (deplină sau „cu defect"), copilul își poate relua în totalitate activitățile corespunzătoare vârstei.

Penicilina (sau alt antistreptococic) se administrează la toate cazurile la care există dovezi ale unei infecții încă active (faringiene sau cutanate) și, de asemenea, spre a se limita răspândirea streptococilor nefritigeni.

Antibioterapia (de regulă cu o durată de 10 zile) nu influențează însă în nici un fel evoluția naturală sau prognosticul bolii. Riscul foarte mic al reinfecției cu altă tulpină nefritigenă (chiar în acest caz, impactul asupra evoluției și prognosticului bolii pare nesemnificativ) face să nu se indice o profilaxie a reinfecției streptococice pe termen lung (spre deosebire de reumatismul articular acut).

Dieta. În cursul spitalizării sunt necesare restricții ale aportului de sodiu, potasiu și apă, care încetează, de regulă, la externare (cu excepția cazurilor care necesită tratament antihipertensiv de întreținere la care se va menține restricția de sodiu). În prezent, dieta în G.N.A.P.S. este mult mai puțin restrictivă ca în trecut (restricția de proteine, de exemplu, este recomandată de unii autori doar dacă ureea sanguină este mai mare de 75 mg/dl).

Insuficiența renală acută și HTA rezultantă pot necesita, pe lângă restricții dietetice mai severe, și măsuri specifice (vezi capitolul respectiv).

În general, în HTA severă, cu manifestări de encefalopatie hipertensivă se impune tratamentul imediat cu vasodilatatoare musculotrope cu acțiune rapidă (diazoxid, hidralazină) sau cu un blocant al canalelor de calciu (nifedipină). Rezultate bune se pot obține și cu inhibitori ai enzimei de conversie (captopril, enalapril, lizonopril, trandolapril ș.a.). Dacă sunt necesare dote multiple, se trece la terapia antihipertensivă de întreținere. Adjuvantele valoroase sunt diureticele de ansă (furosemid, acid etacrinic) și restricția de lichide, acestea fiind de regulă suficiente în HTA moderată și pentru ameliorarea edemelor și a congestiei circulatorii. Se menționează că restricția de lichide (la o cantitate egală cu pierderile insensibile de apă) poate reduce nevoia de diuretice, dar folosirea acestora permite copilului o dietă mai variată și evită tensiunile psihologice induse de restricția severă de lichide (copiii cu oligoanurie, care răspund nesatisfăcător la diuretice, impun restricții severe de lichide pentru a se controla edemele și hipervolemia, adesea ei necesitând și tratamentul hiperkaliemiei). În cazuri deosebit de severe poate deveni necesară dializa peritoneală sau hemodializa.

Unii autori (8) recomandă, în cazurile severe, corticosteroizii în încercarea de a influența benefic evoluția bolii.

Profilaxie. Depistarea precoce și tratarea corectă a faringoamigdalitelor streptococice (penicilină) reduc cu peste 50% riscul complicațiilor renale (fără a-l elimina complet). În cazul streptocociilor cutanate, efectele acestei conduite sunt incerte cu privire la prevenirea G.N.A.P.S.

Membrilor familiei copilului cu G.N.A.P.S. li se vor face culturi pentru streptococ betahemolitic grup A și, dacă acestea sunt pozitive, vor fi tratați adecvat.

Dispensarizarea este obligatorie pentru copilul cu G.N.A.P.S. După externare (la intrarea în convalescență), copilul va fi supravegheat prin examene clinice și prin examene de urină lunare.

Asanarea focarelor cronice de infecție adenoamigdaliană nu s-a dovedit a modifica semnificativ evoluția bolii (în cazurile la care asanarea se practică, intervenția nu se va efectua mai devreme de 3-6 luni de la externarea din spital).

La împlinirea unui an de la debutul bolii se indică efectuarea unui bilanț clinic și biologic complet pentru a se putea afirma vindecarea. O dată afirmată vindecarea (deplină sau „cu defect") nu mai este necesară o urmărire deosebită a copilului în continuare.

Bibliografie selectivă

1. ANDREOLI, S.P.: *Chronic glomerulonephritis in childhood: Membranoproliferative glomerulonephritis, Henoch – Schonlein purpura nephritis and IgA nephrophaty.* Pediatric Clin. N. Amer, 42: 1487, 1995.
2. ARION, C.: *Hematuria.* În „Algoritm diagnostic și terapeutic în pediatrie (Popescu, V., redactor). Ed. Amaltea – Bucureşti, p. 354, 1999.
3. BERGSTEIN, J.M.: *Acute Poststreptococcal glomerulonephritis.* In „Nelson Textbook of Pediatrics" 16th Ed. BEHRMAN, R.E.; KLIEGMAN R. M., JENSON H. B. (edts.) W. B. Saunders Co., p. 1581, 2000.
4. BREWER, E.D.; BERRY, P. L.: *Glomerulonephritis.* In „Oski's Pediatrics. Principles and Practice. 3rd Ed. McMillan, J.A. (Ed. in chief.). Lippincott, Williams and Wilkins, 1581, 1999.
5. CAMERON, J.S.: *Lupus nephritis in childhood and adolescence.* Pediatr. Nephrol., 8: 230, 1994.
6. GEORGESCU, A: *Curs pentru studenți an VI,* Facultatea de Medicină, 2000.
7. KHER, K.K., MAKKER, S. P. (Edts.): *Clinical pediatric nephrology.* McGraw-Hill Inc. Health Profession Division New York, USA, p. 101, 1992.
8. LUM, G.M.: *Acute Poststreptococcal glomerulonephritis.* In „Current Pediatric Diagnosis and Treatment" 14th Ed. HAY, Jr., W.W. GROOTHUIS, J. R.; HAYWARD, A. R.; LEVIN, M. J. (edts.), Appleton and Lange, p. 604, 1999.
9. STAPLETON, F.B.: *Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria. A practical approach.* Pediatr. Nephrol., 9: 671, 1995.

9.2. SINDROMUL NEFROTIC (A. Georgescu)

Definiție

Sindromul nefrotic (S.N.) sau nefroza este un sindrom clinico-biologic caracterizat prin:

1. *sindrom urinar*: proteinurie masivă (peste 2 g/m^2 s.c./zi sau peste 0,1 g/kgc/zi), oligurie și adesea lipidurie;
2. *sindrom edematos*: edeme generalizate, de regulă masive;

3. *sindrom lipidoprotidic*: hipoproteinemie (sub 5,6 g%) cu disproteinemie (hipoalbuminemie, hipogammaglobulinemie și hiperalfa-2 și betaglobulinemie) și, în multe forme de S.N., dar nu obligatoriu în toate, hiperlipemie.

Etiologie

1. S. N. primitive (primare sau idiopatice), apărute independent de orice altă boală renală sau sistemică (cca. 90% din toate S.N.. ale copilului);

2. S.N. secundare (se dezvoltă în evoluția unor boli renale sau sistemice):

2.1. S.N. Asociate unor nefropatii primare care apar în cursul oricărui tip de GN (inclusiv cele acute, dar aici sunt de obicei rare și tranzitorii), sau – mai frecvent – în GN membranoase și membranoproliferative (lupice, din infecțiile cronice și din purpura reumatoidă) sau în GN persistente (familiale sau nu), nefropatia de șunt, nefropatia cu IgA, sindromul hemolitic-uremic ș.a.

2.2. S.N. asociate cu boli sistemice:

- infecții:
  - bacteriene (poststreptococice, endocardite infecțioase, lepra, lues congenital sau dobândit, nefrita de șunt);
  - virale (hepatita virală B, citomegalovirusul, virusul Epstein-Barr, varicela, infecția HIV ș.a.);
  - cu protozoare (malarie, toxoplasmoză congenitală);
  - parazitare (schistosomiază, filariază).
- colagenoze: lupus eritematos diseminat (LED), dermatomiozita, poliarterita nodoasă, boala Takayashu, dermatita herpetiformă, sarcoidoza, sindromul Sjögren.
- boli metabolice: diabetul zaharat.
- boli de sânge: siclemia (drepanocitoza).
- boli neclasificate: amiloidoza.

2.3. S.N. asociate cu medicamente sau substanțe toxice: trimetadiona, D-penicilamina, săruri de aur și alte metale grele, antiinflamatoare nesteroidiene, heroina, compuși mercuriali, probenecid, ethosuximide, litium, procainamida, clorpropamida, fenitoină, parametadionă, captopril ș.a.

2.4. S.N. asociate cu neoplazii extrarenale: carcinom, limfom (mai ales Hodgkin), leucemii (produc limfokine care cresc permeabilitatea capilarului glomerular), tumora Wilms, feocromocitom șa.

2.5. S.N. asociate cu afecțiuni cardiocirculatorii: tromboza venei renale sau a cavei inferioare, pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă congestivă cronică ș.a.

2.6. S.N. asociate cu boli autoimune ca de exemplu tiroidita.

2.7. S.N. asociate cu boli familiale: sindromul Alport, boala Fabry, sindromul „unghie-rotulă" ș.a.

2.8. S.N. asociate cu toxine sau alergene: înțepături de insecte (albine ș.a.), vaccinuri (antivariolic), boala serului, muşcături de şarpe, toxine vegetale (iedera „veninoasă", o specie de stejar ș.a.), alți alergeni (inclusiv alimentari).

2.9. S.N. asociate cu diverse alte afecțiuni: respingerea alografei renale, preeclampsie, hipertensiune arterială malignă ș.a.

Pe lângă această clasificare etiologică, se foloseşte şi una bazată pe criterii clinico-evolutive (tablou clinico-biologic, răspuns la tratament, evoluție şi prognostic), conform căreia se deosebesc S.N. „pure" şi „impure" sau S.N. „corticosensibile" şi „corticorezistente". Între aceste clasificări „clinico-evolutive" şi cea etiologică există o remarcabilă suprapunere (biopsia renală evidențiază substratul lezional diferit al celor două tipuri majore de S.N.).

Tabelul următor sintetizează caracteristicile acestor două tipuri clinico-evolutive ale S.N.

Caracteristică	S.N. „PURE"	S.N. „IMPURE"
– Proteinurie	Selectivă (se pierd proteine cu GM sub 100 000: albumine, siderofilină ș.a. şi nu cele cu GM mare (IgM)	Neselectivă (în cazuri severe, electroforeza proteinelor urinare este comparabilă cu cea a „serului diluat"
– Hematurie	Prezentă doar la debut (fără a fi obligatorie) microscopică şi tranzitorie (pasageră)	Microscopică sau macroscopică, persistă şi la peste o lună de la debutul S.N.
– H.T.A.	Prezentă exclusiv la debut (într-un număr de cazuri) şi având caracter tranzitoriu	Frecventă şi persistentă
– Retenție azotată	Prezentă, eventual, la debut, în faza oligurică fără a fi obligatorie	Persistentă şi după reluarea diurezei
– Complementul seric	Invariabil normal	Scăzut în peste 1/3 din cazuri
– Răspunsul la corticoterapie	Bun în peste 95% din cazuri	În general nesatisfăcător
– Prognostic	Favorabil (în general vindecare după 1-4 ani în care apar recăderi	Nefavorabil, evoluție constantă spre IRC şi exitus (uremie terminală)
– Histologic	Leziuni glomerulare absente sau minime	Glomerulită, scleroză glomerulară focală ș.a.
– Clasificarea etiologică	Se suprapune, în general, peste S.N. „primitive"	Se suprapune, în general, peste S.N. „secundare"

În primul an de viață, S.N. este rar, fiind fie *secundar*, mai ales unor infecții (lues, toxoplasmoză, citomegalovirus), unor medicamente sau sclerozei mezangiale difuze („sindromul Drash" cu: nefropatie, tumoră Wilms şi anomalii genitale), fie *congenital* (foarte rar) cu două tipuri:

1) tipul finlandez, cu transmitere autosomal-recesivă, având unele trăsături caracteristice (microschisturi renale, placentă mare, prematuritate, suturi craniene larg dehiscente, osificare întârziată, edeme moderate care avansează către anasarcă, hematurie asociată), cu evoluție inexorabil fatală în primii 1-2 ani (de regulă prin infecții), posibil de diagnosticat prenatal prin dozarea alfa feto-proteinelor în lichidul amniotic (înaintea vârstei de 20 săptămâni de gestație). Tratamentul se rezumă la suport nutritiv şi la terapia I.R.C. (incluzând dializa şi transplantul).

2) Alte tipuri de S.N. congenital formează un grup heterogen şi sunt mult mai rar întâlnite.

SINDROMUL NEFROTIC IDIOPATIC (S.N.I.)

Sinonime: nefroza lipoidă, sindrom nefrotic primar (primitiv), nefroza copilului, sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare absente („nil-disease" sau minime, boala proceselor podocitare, sindrom nefrotic pur ș.a.

Definiție: S.N.I. (reprezentând cca. 90% dintre toate S.N. ale copilului), este S.N. care debutează în absența oricărei boli sistemice, a hipocomplementemiei sau a altor semne de boală renală (la 10-30% dintre copii pot fi prezente, la debut, unele trăsături de nefrită ca: hematuria, azotemia sau HTA, dar acestea nu apar niciodată împreună, nu sunt severe, nici persistente).

Etiologie. Cauza S.N.I. rămâne neelucidată (unii autori tind să înlocuiască termenul „idiopatic" cu „primar (primitiv)", ambii implicând aceeaşi necunoaştere a cauzelor).

Anatomie patologică. S.N.I. se prezintă sub 3 forme histopatologice:

1. S.N.I. cu leziuni glomerulare absente sau minime (cca. 85% dintre S.N.I.) în care glomerulii apar optic normali (inclusiv la imunofluorescență) sau cu o minimă creştere a numărului de celule mezangiale şi a matricei mezangiale. Microscopia electronică evidențiază fuzionarea şi tendința de dispariție a proceselor podocitare. Peste 95% dintre copiii cu această formă răspund favorabil la corticoterapie.

2. S.N.I. cu proliferare mezangială difuză (cca. 5% dintre S.N.I.). Circa 50-60% dintre copiii cu această formă răspund favorabil la corticoterapie.

3. Glomeruloscleroza focală (cca. 10% dintre S.N.I.), în care debutul este în medulară (de aceea uneori biopsia renală poate fi eronat interpretată drept formă cu leziuni glomerulare minime). Această formă este adesea progresivă, afectând în final toți glomerulii (cu I.R. terminală), totuşi cca. 20% dintre copii răspund favorabil la corticosteroizi sau la

terapie citotoxică (unii la ambele!). Raportarea unor cazuri în care unul dintre aceste tipuri histologice s-a transformat într-un alt tip sugerează:

- fie că este vorba despre o singură boală cu trăsături histologice diverse,
- fie (mai probabil) că sunt mai multe boli cu manifestări clinice similare.

Tabloul clinic. S.N. este a doua cauză de afectare glomerulară la copil (după G.N.A.P.S.) şi prima la grupa de vârstă 0-5 ani. S. N. este rar întâlnit în primul an de viaţă, precum şi la adolescent şi la adultul tânăr. În SUA se înregistrează anual, la 100 000 de copii sub vârsta de 9 ani, 7 cazuri noi şi un total de 14 cazuri în evoluţie.

Boala apare preponderent la băieţi (raport B/F: 2/1).

Debutul. Vârsta de elecţie la debut este de 1½–3 ani (cca. 75% cazuri debutează înaintea vârstei de 6 ani). De aceea, la cazurile cu debut după vârsta de 9-10 ani se indică precoce puncţia bioptică renală (PBR), fiind mult mai probabil un alt tip histologic de S.N.I.

Debutul este de regulă insidios, survenind adesea (ca şi recăderile) după o infecţie acută respiratorie virală, fiind marcat de:

- paloare, inapetenţă, modificări de comportament (capricios, neliniştit, negativist),
- nu rareori manifestări digestive: greţuri, vărsături, diaree, dureri abdominale, oligurie şi apoi
- edeme, instalate treptat, progresiv, după o perioadă de retenţie hidrosalină ocultă, trădată de creşterea în greutate.

Perioada de stare este marcată de edeme (ele atrag de regulă atenţia, deşi cel mai important semn este proteinuria) şi include:

1. *Sindromul edematos*: edeme totdeauna importante, uneori masive, cu debut pe pleoape şi faţă sau la membrele inferioare, extinzându-se şi devenind generalizate, cu toate caracterele edemelor renale: moi, albe, depresibile („pufoase"), lasă godeu la presiune, totdeauna mai intense la faţă, pleoape şi la zonele cu ţesut celular subcutanat bogat, având tendinţa de a se deplasa în zonele declive (frecvent se notează, în cursul zilei „migrarea" edemelor de la nivelul feţei şi regiunii dorsale la abdomen, perineu şi membrele inferioare), cu tegumentele zonelor edemaţiate alb-ceroase.

Gradul şi durata edemelor sunt foarte variabile!

Edemele severe se pot asocia cu ascită, hidrocel, edem scrotal masiv (tumefacţia labiilor mari) care poate împiedica mersul, revărsat pleural uni- sau bilateral care, împreună cu ascita, poate genera dificultăţi respiratorii serioase. Edemele palpebrale masive pot face imposibilă deschiderea ochilor. Edemele generalizate se pot asocia cu dilataţii

venoase ale peretelui abdominal, hernii ombilicale, prolaps rectal şi, frecvent, iritaţii şi infecţii ale pielii, mai ales în jurul ariei genitale, la nivelul pleoapelor în zonele unde tumefacţia produce presiune locală (de obicei minore, aceste infecţii pot fi uneori erizipeloide).

2. *Oliguria.* În faza de retenţie hidrosalină, diureza este de obicei sub 250 ml/zi, copilul având doar 1-2 micţiuni în 24 de ore.

3. *Malnutriţia* se manifestă în cazurile cu evoluţie prelungită a stadiului activ (apetit scăzut, proteinurie ş.a.). Edemele o pot masca, ea fiind revelată de modificarea troficităţii cutanate (păr uscat, friabil, decolorat etc.) şi devenind evidentă după reluarea diurezei şi resorbţiei edemelor (la cei cu stadii active prelungite ale bolii şi cu corticoterapie îndelungată poate apărea şi întârzierea creşterii staturale).

4. *Manifestările digestive* (inapetenţă, diaree, dureri abdominale) sunt destul de frecvente. Adesea este prezentă, în faza activă, hepatomegalia (legată parţial şi de corticoterapie), de consistenţă moale, reducându-se o dată cu ameliorarea clinică.

5. *Tensiunea arterială* poate fi crescută, tranzitoriu, la debut, în cca. 10-20% din cazuri.

6. *Dificultăţi respiratorii* apar secundar distensiei abdominale (asociate eventual cu efuziuni pleurale): polipnee, cianoză, uneori alarmante, impunând diagnosticul diferenţial cu o complicaţie pulmonară infecţioasă.

7. *Manifestările complicaţiilor corticoterapiei îndelungate în doze mari* completează de regulă tabloul clinic: obezitate, hirsutism, afectarea creşterii, scăderea masei musculare, cu hipotonie ş.a.

Date de laborator. Împreună cu edemele, acestea au rol major în diagnostic, evaluarea prognosticului şi ghidarea terapiei.

1. *Sindromul urinar* – urina are un aspect „dens" (greutate specifică mare), opalescent, spumează uşor, reacţie acidă şi densitate de obicei normală.

Proteinuria este „pecetea" bolii (obligatorie pentru diagnostic), totdeauna prezentă în stadiile active ale bolii, de regulă masivă (5-15 g/l). Unii consideră drept „nefrotică" doar proteinuria care depăşeşte 40 mg/m^2 s.c./oră, în urina din 24 de ore sau peste 2 g/m^2 s.c./zi, ori peste 0,1 g/kgc/zi. Proteinuria este de tip selectiv (se pierd proteine cu GM mică, predominant albumine), spre deosebire de celelalte tipuri de S.N. (altele decât S.N.I.) în care se pierd în măsură egală albumine şi proteine cu GM mare, ca IgG.

În ciuda proteinuriei masive, sedimentul urinar este de obicei normal (cca. 10% dintre copii pot prezenta la început o hematurie microscopică pasageră, sub 20 de eritrocite pe câmp, niciodată macroscopică). Mai pot fi prezenţi cilindri hialini şi granuloşi (de regulă rari).

Ionograma urinară evidenţiază modificările caracteristice hiperaldosteronismului secundar: scăderea sodiului şi creşterea potasiului.

Lipiduria este frecventă, microscopia optică evidenţiind de obicei corpi lipoizi, birefringenţi.

2. *Sindromul lipidoprotidic*

a. *Proteinele serice*:

- hipoproteinemie (valori totale de regulă între 3-5 g/dl, prin definiţie sub 5,6 g/dl), pe seama hipoalbuminemiei sub 2,5 g/dl;
- hiperglobulinemie relativă, cu inversarea raportului albumine/globuline;
- disproteinemie cu creştere marcată a alfa-2 (peste 0,9 g/dl) şi a betaglobulinelor (peste 1,1 g/dl);
- hipogammaglobulinemie (sub 0,6 g/dl);
- creşterea macroglobulinei şi a betalipoproteinelor.

Scăderea unor proteine plasmatice (cele menţionate plus alfa-1 globulinele, IgG, inhibitorii coagulării, transferină, transcortină, globulina care leagă tiroxina şi cea care leagă vitamina D) este atribuită pierderilor urinare, reducerii sintezei şi creşterii catabolismului. Creşterea altor proteine plasmatice (factorii de coagulare, antifibrinolizinele, cele mai multe lipoproteine şi cele menţionate mai sus) se datorează, probabil, unei sinteze hepatice crescute (şi mai puţin reglate) ca răspuns la hipoalbuminemie.

b. Lipidele serice totale sunt crescute (peste 900 mg/dl) la cei mai mulţi copii cu S.N.I., mai ales trigliceridele şi colesterolul (de obicei peste 400 mg/dl, prin definiţie peste 220 mg/dl), valorile sale fiind invers proporţionale cu cele ale serum-albuminelor. În perioada activă a bolii, serul este lactescent datorită chilomicronilor abundenţi. Concentraţia serică a lipoproteinelor cu densitate joasă şi foarte joasă, şi a apoproteinelor este de obicei crescută, dar lipoproteinele cu densitate mare pot fi normale, scăzute sau crescute (în funcţie de severitatea proteinuriei şi de tipul de leziune glomerulară subiacentă).

Modificările lipidelor nu sunt prezente în toate formele de S.N.

3. *Alte investigaţii*:

- ureea şi creatinina serică sunt de regulă normale (după restabilirea diurezei). În faza oligurică pot fi moderat crescute (prin deplecţie intravasculară, nu prin afectarea funcţiei renale);
- probele funcţionale renale sunt în general normale, în afara exacerbărilor secere când filtrarea glomerulară poate fi scăzută tranzitoriu (hipovolemie, perfuzie renală scăzută). O rată a filtrării glomerulare (GFR) care rămâne scăzută şi după tratament şi ameliorare clinică impune investigarea pentru alte boli decât S.N.I cu leziuni glomerulare minime;
- calcemia este scăzută, mai ales în fracţiunea legată de proteine (de aceea manifestările de tetanie sunt rare);
- iodul legat de proteine este de asemenea scăzut;
- VSH-ul este mult crescut în faza activă a bolii (reflectă disproteinemia) şi este un test valoros de urmărire a activităţii bolii;
- titrul ASLO şi complementul seric sunt de regulă normale;
- puncţia bioptică renală (PBR) nu este indicată în S.N.I. Ea se indică în cazurile cu debut tardiv (după vârsta de 9-10 ani), cu lipsă de răspuns la corticoterapie şi la cele la care tabloul sugerează o altă entitate decât S.N.I cu leziuni glomerulare minime.

Se înţelege că paleta investigaţiilor se va lărgi de la caz la caz, cu cele care vizează etiologia (infecţii, boli de colagen etc.), diagnosticul diferenţial, urmărirea evoluţiei, eventualele complicaţii etc.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe criteriile ce definesc S.N. Încadrarea în „nefroză lipoidă" (S.N. primar, idiopatic sau pur, primitiv) se bazează pe vârsta mică la debut, absenţa afectării funcţiilor renale, valorile normale ale complementului seric şi răspunsul favorabil la corticoterapie. S.N. cu debut sub vârsta de 6-8 ani este cel mai probabil un S.N.I. cu leziuni glomerulare minime (se instituie corticoterapia fără PBR). Deşi acest tip de S.N.I. rămâne comun şi la copiii cu debut după vârsta de 8 ani, incidenţa progresiv crescândă a G.N. membranoase şi membranoproliferative, la aceste vârste, indică PBR înaintea stabilirii diagnosticului de certitudine şi iniţierea terapiei.

Diagnostic diferenţial. Uneori este necesară diferenţierea edemelor de altă natură decât renală: angioneurotic, enteropatia exsudativă, hepatopatii cronice, malnutriţie, insuficienţă cardiacă, ede me endocrine ş.a.

Schematic, gândirea clinică în faţa unui copil cu edeme exclude relativ rapid edemele de alte cauze, stabilind natura lor renală, apoi exclude alte nefropatii însoţite de edeme (mai ales G.N.A.P.S.), după care va stabili tipul de sindrom nefrotic. În acest sens este importantă diferenţierea S.N.I. de S.N. secundare, pentru acestea din urmă pledând expunerea la toxine sau la medicamente, apariţia concomitentă a altor manifestări clinice specifice (febră, erupţii, artralgii etc.), persistenţa hematuriei, a retenţiei azotate sau a HTA (după reluarea diurezei). Toate acestea impun şi efectuarea PBR (aceasta se indică şi la cazurile fără răspunsul terapeutic dorit după 8 săptămâni de corticoterapie adecvată).

Complicații

a. care țin de evoluția bolii – sunt comune tuturor formelor de S.N. Rare în prezent, ele apar mai ales la copiii care nu primesc terapia adecvată sau care nu răspund la corticosteroizi:

- infecțiile intercurente – apar mai ales la copiii cu edeme cronice, intratabile. Susceptibilitatea crescută la infecții (mai ales față de bacteriile încapsulate: pneumococ ș.a.) are multiple cauze în S.N.I. Peritonita este cea mai frecventă infecție la copiii cu S.N.I. și tabloul clinic (sub corticoterapie) poate fi frust și greu de depistat. Infecțiile virale sunt bine tolerate de copiii cu S.N.I. în afara cazului în care primesc doze mari de imunosupresoare;
- complicațiile legate de retenția hidrosalină masivă, cronică: ascita, hidrotorax masiv, hernii inghinale sau ombilicale (secundare ascitei ș.a.), apar în cazurile corticorezistente;
- episoade de șoc hipovolemic pot apărea la copiii cu proteinurie și hipoproteinemie marcată, fiind precipitate de vărsături paracenteze evacuatoare sau infecții acute;
- manifestările I.R.A. pot surveni pe fondul episoadelor hipovolemice și impun reechilibrare hidroelectrolitică, administrare de serumalbumină, terapie antiinfecțioasă și reluarea corticoterapiei (dacă fusese întreruptă);
- fenomene tromboembolice majore, favorizate de corticoterapie, apar și în S.N.I. netratat și pot fi, ocazional, fatale. La producerea lor concură mai mulți factori. Apariția acestora complicații (sedii predilecte: venele renale, cava inferioară, venele femurale, venele profunde ale membrelor inferioare, sinusul sagital, arterele hepatice, pulmonare și femurale) impune anticoagulante sistemice (inclusiv pentru copiii cu risc mare datorat imobilizării);
- infecțiile tractului urinar (I.T.U.) apar mai ales la cei cu corticotrezistență;
- malnutriția este și ea o complicație (rară) a S.N. cronice;
- alte complicații întâlnite ocazional: osteomalacie, hipotiroidism, creșterea toxicității unor medicamente (datorită hipoproteinemiei) ș.a.

b. complicații are țin de tratament sunt legate de utilizarea îndelungată a corticosteroizilor și/sau a imunosupresoarelor.

Tratament

1. Măsuri de ordin general

- spitalizarea se recomandă tuturor cazurilor noi, dar pe durată scurtă (după unii chiar maximum o săptămână) și, în general, se vor evita pe cât posibil spitalizări ulterioare;
- repausul la pat se indică doar în prezența edemelor severe, a infecțiilor intercurente și a scăderilor ponderale masive prin diureza

abundentă (risc de hipoTA ortostatică). În rest, activitatea va fi în funcție de capacitatea individuală de efort (sunt permise mersul la școală și chiar activități fizice în funcție de toleranță);

- dieta va fi strict hiposodată în prezența edemelor, în faza oligurică și a eventualei HTA. După dispariția edemelor, dieta poate fi moderat hiposodată (1-2 g/zi), incluzând lapte, pâine obișnuită și alimente bogate în proteine. Restricția de sodiu se reia în cursul recăderilor și este necesară pe durata corticoterapiei.

Aportul de lichide va fi redus doar în prezența edemelor severe.

Aportul proteic va fi „generos" (2-3 g/kgc/zi), preferându-se proteine animale.

Se recomandă o modestă restricție de lipide (mai ales de origine animală, cu conținut bogat de colesterol și trigliceride).

În rest, dieta (cât mai variată și gustoasă) va include: glucide (4-8 g/kgc/zi), vitamine, fructe și legume proaspete (aport de potasiu).

- prevenirea infecțiilor recurente. Adesea pot precipita recăderile. De aceea, copiii cu S.N.I. vor fi spitalizați în saloane separate de cele ale bolnavilor acuți, eventual gammaglobuline hiperimune, în doze mari (la contactul cu boli virale sau infecții bacteriene severe), mai ales la copiii care primesc corticosteroizi sau imunosupresoare. Nu se recomandă antibioterapia „profilactică", nici „gammaglobuline de rutină".

Copilului aflat sub doze mari de prednison sau sub imunosupresoare nu i se vor administra vaccinuri cu virus viu pe durata tratamentului (nici lui, nici membrilor familiei sale).

- îngrijirea pielii și a consecințelor edemelor masive impune reducerea la minimum a traumatismelor cutanate, schimbarea frecventă a lenjeriei, uscarea pielii la plici (amidon, pudre antiseptice) și igiena riguroasă a zonelor expuse (pleoape, plici, zona anogenitală). Edemul scrotal sever impune ridicarea scrotului pe perne (reducerea edemului prin gravitație).
- educația familie și sprijinul psihologic: explicarea naturii bolii, a evoluției sub tratament etc., asigurarea cooperării familiei.
- diureticele – edemele ușoare sau moderate pot fi tratate, la domiciliu, cu clorotiazidă (10-40 mg/kgc/zi, divizat în două prize), eventuala asociat cu spironolactonă sau triamteren.

Edemele severe impun spitalizarea și administrarea de furosemid (1-2 mg/kgc, la fiecare 4 ore) per oral, asociat cu metolazone (tiazidic cu acțiune în tubii proximali și distali: p.o., 0,2-0,4 mg/kgc/zi – divizat în două prize), cu monitorizarea atentă a electroliților serici și a funcției renale. Rezultatele nesatisfăcătoare indică administrarea i.v. cu o doză „de încărcare" de furosemid (1 mg/kgc), apoi perfuzie constantă (în ritmul de 1 mg pe oră), asociat cu clorotiazidă (10 mg/kgc) la fiecare 12 ore.

Uneori poate fi necesară albumina umană i.v. sol. 25% (1 g/kgc/zi) dar efectul este de regulă trecător şi implică riscul supraîncărcării de volum, cu HTA şi insuficienţă cardiacă. De aceea, ea se va rezerva copiilor cu hipovolemie severă (care pot dezvolta hipotensiune arterială ortostatică), cu azotemie prerenală, şoc sau cu edeme severe şi refractare.

2. Corticoterapia. Indicaţia sa majoră: S.N.I. (90-95% din copii răspund favorabil, dar la cca. 5% se înregistrează corticorezistenţă primară).

a. Corticoterapia de scurtă durată începe cu o **cură de atac** cu prednison (60 mg/m^2 s.c./zi sau 2 mg/kgc/zi, divizate în 3-4 prize) timp de patru săptămâni, instituită imediat după stabilirea diagnosticului (unii o temporizează 10-14 zile). Această cură „de atac" restabileşte diureza, determină resorbţia edemelor şi dispariţia proteinuriei. Cura de atac este urmată de **terapia de consolidare**: prednison încă patru săptămâni, în aceleaşi doze, dar administrate în regim alternativ (o zi da, una nu), în priză unică, dimineaţa. După aceste opt săptămâni corticoterapia se sistează brusc.

Urmărirea copilului sub tratament implică:
- zilnic: cântărire, măsurarea diurezei, şi a TA, examen fizic;
- de cel puţin de două ori pe săptămână: examen de urină cu dozarea proteinuriei (în urina din 24 ore);
- săptămânal: VSH, glicemie şi
- de cel puţin două ori pe lună: proteinemie, electroforeza proteinelor serice, lipemie, colesterol, ionograma sanguină, uree şi creatinină serică, Astrup.

Această schemă terapeutică „scurtă" obţine remisiuni ale puseului acut în 90-95% din cazuri şi reduce considerabil riscul supresiei secreţiei endogene de corticoizi, dar are dezavantajul major al unei rate foarte ridicate (60-70%) de recăderi, de obicei precoce (la trecerea la cura de consolidare sau la sistarea corticoterapiei).

În scopul reducerii ratei recăderilor, schema „scurtă" a fost modificată parţial: – cura „de atac" se continuă până la dispariţia proteinuriei timp de 2-3 zile consecutiv (de regulă în cca. patru săptămâni), urmând apoi cura „de consolidare" (întreţinere), ca mai sus, timp de încă 30 de zile, după care, în următoarele 30 de zile, se scade treptat doza până la sistare (durata totală a corticoterapiei va fi deci de trei luni).

Recăderea este definită prin reapariţia proteinuriei la copilul la care ea dispăruse timp de cel puţin trei zile consecutive în urina matinală (mulţi autori definesc recăderea prin reapariţia edemelor). Recăderea este considerată „precoce" dacă survine în cursul curei de consolidare sau imediat după sistarea acesteia.

Tratamentul recăderii impune reluarea corticoterapiei, în dozele şi ritmul curei de atac, până la dispariţia proteinuriei timp de trei zile consecutive, urmând apoi cura de consolidare ca mai sus (tendinţa de recădere este mai marcată în primul an de la episodul precedent).

Se etichetează drept „S.N.I. cu recăderi frecvente", cazurile cu cel puţin două recăderi în primele 6-12 luni de la debut (deci cel puţin trei pusee active în decurs de un an, incluzându-l pe cel iniţial), etichetă ce se aplică exclusiv celor care au răspuns favorabil la corticoterapie (atât episodul iniţial, cât şi recăderile). Copiii care răspund favorabil la cura de atac, dar au recăderi la scurt timp de la trecerea la cura de consolidare sau imediat după întreruperea acesteia, sunt etichetaţi drept „steroido-dependenţi" (copiii care nu tolerează oprirea corticoterapiei fără recăderi). Cei cu recăderi frecvente pot răspunde favorabil la corticoterapie (în regim alternativ) mai îndelungată. Cazurile care nu răspunde favorabil după 4-8 săptămâni de corticoterapie zilnică, în prize divizate, sunt etichetate drept „steroido-rezistente" (devine necesară PBR, ca şi în cazul recăderilor frecvente sau al recăderilor precoce).

b. Corticoterapia de lungă durată include şi ea o **cură de atac**, ca mai sus, continuată 14 zile consecutiv de la dispariţia proteinurie (cura durează de regulă opt săptămâni) şi urmată de **cura de consolidare**, ca mai sus, timp de minimum două luni, după care se începe reducerea lent progresivă a dozelor (la intervale de 3-4 săptămâni), ceea ce face ca această cură să se prelungească timp de 6-12 luni, avantajul fiind reducerea ratei recăderilor (la cca. 20%), cu „preţul" incidenţei mult mai mari a efectelor adverse ale corticoterapiei.

Recăderile impun o cură de atac (extinsă cel puţin 7 zile de la dispariţia proteinurie), urmată de o cură de consolidare de minimum opt săptămâni (chiar 4-6 luni în cazul recăderilor frecvente). Ca în orice corticoterapie prelungită, se vor respecta toate precauţiile adecvate şi se vor face eforturi pentru depistarea precoce a efectelor adverse.

Corticoterapia „de lungă durată" are şi o serie de variante:
- Bergstein (1) continuă cura de consolidare în regim alternativ timp de 3-6 luni, sistând-o apoi brusc. Autorul recomandă, timp de un an, reluarea prednisonului în situaţii de „stres" ca: îmbolnăviri acute, severe sau intervenţii chirurgicale majore;
- alţii folosesc o cură de atac de 6 săptămâni şi o cură de consolidare de aceeaşi durată etc.;
- alte variante diferă prin durata curelor (atac şi consolidare), a perioadei de reducere a dozelor şi prin modul de sistare a tratamentului.

3. Terapia citotoxică are drept indicaţie majoră corticodependenţa, indicaţia secundară fiind corticointoleranţa (fenomen de intoleranţă: aspect cushingoid, HTA, afectarea creşterii etc.).

S.N. steroidorezistente nu răspund favorabil la citostatice, cu trei excepţii: S.N. secundar LES, S.N. secundar malariei şi G.N. membrano-proliferativă hipocomplementemică.

Ca atare, se consideră contraindicații ale terapiei citostatice:
- formele secundare de S.N., corticorezistente (cu cele trei excepții menționate);
- formele congenitale și familiale, ca și cele cu debut precoce;
- formele corticosensibile, fără fenomene de corticointoleranță sau dependență.

Ciclofosfamida este socotită preparatul de elecție (2,5-3 mg/kg/zi i.v., în priză unică, singură sau asociată cu prednisonul, timp de 10-12 săptămâni). Ciclofosfamida prelungește durata remisiunii și previne recăderile frecvente. În cursul tratamentului se monitorizează săptămânal numărul de leucocite (NL). Când NL scade sub 4 000-5 000/mmc se întrerupe ciclofosfamida (alții o opresc doar la NL < 2 500 mmc.

Autorii francezi folosesc în același scop **clorambucilul** (0,2 mg/kg/zi), asociat cu doze mici de prednison, timp de 6-15 săptămâni.

Efectele terapiei citostatice, pe termen scurt, sunt favorabile: reducerea ratei recăderilor, durata mai mare a remisiunilor. La doze uzuale, efectele secundare sunt relativ minore (unele pot fi însă severe).

Unii autori consideră că și S.N. steroidorezistente pot răspunde la cure prelungite (3-6 luni) de ciclofosfamidă, la pulsterapia cu metilprednisolon sau cu ciclosporină A (imunosupresiv potent, care nu deprimă hematopoieza, nici funcția celulelor fagocitare).

4. Tratamentul complicațiilor. La cea mai mică suspiciune de peritonită se vor face investigații (inclusiv hemoculturi și culturi ale lichidului peritoneal) și se instituie prompt antibioterapia activă atât pe germeni pozitivi, cât și pe germeni negativi. Se recomandă, de asemenea, ca toți copiii cu S.N., aflați în remisiune, să primească un vaccin pneumococic polivalent și, dacă este posibil, un vaccin antiHaemophilus influenzae tip b (pentru a obține un răspuns optim, vaccinurile se administrează doar în timpul remisiunilor și în afara terapiei imunosupresoare, de cel puțin trei luni).

În prezența celorlalte complicații menționate, tratamentul va fi cel uzual pentru aceste situații.

5. Măsuri terapeutice adjuvante
- punctiile evacuatoare (ascită, hidrotorax) se vor folosi ca măsură de ultimă instanță în cazurile în care volumul important al colecțiilor lichidiene produce complicații mecanice;
- perfuzia de serumalbumină, în afara asocierii la diureticele „forte", se indică doar în hipovolemie simptomatică, în cursul episoadelor infecțioase intercurente (respiratorii sau digestive). Riscurile majore includ, pe lângă încărcarea volemică, cu HTA și insuficiență cardiacă, mai ales la doze mari, și transmiterea virusului hepatitei B ș.a;
- medicamentele antitrombotice sunt asociate de mulți în S.N. (de exemplu sulodexide: Vessel Due F ș.a.);

- transplantul renal se indică în insuficiența renală terminală din glomeruloscleroza focală și segmentară corticorezistentă (cca. 15-55% dintre copiii cu transplant renal vor dezvolta S.N. recurente).

Evoluție

Evoluția naturală a S.N.I., înaintea erei antibioticelor și corticoterapiei, era cea a unei boli cronice cu pusee evolutive (edeme și proteinurie) și remisiuni ce alternau cca. patru ani de la debutul bolii. Decesele atingeau 40%, de regulă prin infecții. Marea majoritate a celor care supraviețuiau evoluau spre o vindecare completă spontană, foarte rar evoluând neîntrerupt spre IRC, cu exitus în uremie terminală sau o evoluție cu episoade recidivante, pe parcursul mai multor ani, progresând lent către IRC.

Evoluția actuală, de la introducerea antibioticelor și corticoterapiei, a înregistrat două modificări semnificative:
- considerabila reducere a ratei deceselor prin complicații infecțioase (cu peste 50%), datorată antibioticelor și
- scurtarea duratei puseelor evolutive, deci prelungirea timpului în care bolnavul nu prezintă proteinurie și edeme, datorată corticoterapiei. Nu este elucidat dacă terapia actuală scurtează durata evoluției naturale a procesului patologic și dacă influențează evoluția spre IRC (o serie de studii tind să răspundă negativ la aceste întrebări).

Prognostic

În S.N.I., prognosticul este de regulă bun (în formele corticosensibile): recăderi repetate, dar rezolvare spontană în final, fără disfuncții renale reziduale. Mortalitatea precoce (prin complicații infecțioase) este foarte redusă, ca și riscul evoluției spre nefropatie cronică și IRC.

Evoluția activă, naturală a bolii (de până la patru ani) face ca prognosticul să poată fi corect evaluat abia la peste cinci ani de la debut. Deznodământul bolii este strict dependent de tipul histopatologic.

În S.N.I. cu leziuni glomerulare minime, evoluția se poate prevedea în funcție de răspunsul la corticoterapia inițială și de frecvența recăderilor precoce, în general prognosticul îndepărtat fiind excelent (peste 80% dintre copii intră în remisiune susținută la adolescență). Unii (9) estimează că remisiunea prompt instalată după corticoterapia inițială și care persistă peste un an este aproape totdeauna permanentă (lipsa răspunsului sau recăderea precoce anunță, de obicei, o serie repetată de recăderi).

În formele secundare de S.N., prognosticul depinde de forma clinico-histologică, de etiologie și de eventualele complicații apărute (ale bolii sau ale tratamentului). În mare, prognosticul este bun în S.N. alergice și toxice – medicamentoase și este nefavorabil în formele secundare afecțiunilor sistemice și în cele ce apar în cursul G.N. persistente care răspund nesatisfăcător sau deloc la corticoterapie.

Dispensarizarea

Este obligatorie (luarea în evidență, controlul periodic: clinic și biologic, urmărirea evoluției, bilanț periodic și final etc.).

Factorii care influențează prognosticul

Factorii de prognostic	Favorabil	Nefavorabil
– Vârsta la debut	Mică (dar nu sub un an)	Debut sub 1 an sau peste 10 ani (mai ales la fete)
– Sexul	Masculin	Feminin (mai ales cu debut peste 10 ani)
– Manifestări de nefrită	Absența lor (HTA, hematurie macroscopică, retenție azotată)	Prezența lor la peste o lună de la debut
– Proteinurie	Selectivă	Neselectivă
– Complement seric	Normal în puseul evolutiv	Scăzut
– P.B.R.	Glomeruli optic normali	Aspect de glomerulită sau glomerulosclerozã focală
Răspunsul la corticoterapie	– prompt și bun – absența recidivelor timp de peste trei ani – absența proteinuriei la cinci ani de la debut	Absent sau incomplet
– Complicații majore (ale bolii sau tratamentului)	Absente	Prezente

Bibliografie selectivă

1. BERGSTEIN, J.M.: *Nephrotic* syndrome. In „Nelson – Textbook of Pediatrics" 16th Ed. BEHRMAN, R.E.; KLIEGMAN R. M., JENSON H. B., W. B. SAUNDERS Co., p. 1592-1596, 2000.
2. BREWER, E.D.; BERRY, P. L.: *Glomerulonephritis and Nephrotic Syndrome.* In „Oski's Pediatrics – Principles and Practice. 3rd Ed (McMillan, J. A.: Ed. – in – chief.). Lippincott, Williams and Wilkins, USA 1581, 1999.
3. CIOFU, E., CIUFU, C.: *Esențialul în pediatrie.* Ed. Medicală Amaltea, București, 1997
4. GEORGESCU, A.: *Sindromul nefrotic* – curs pentru studenți, 2000.
5. HULTON. S. A. et al.: *Long – term cyclosporine: a treatment of minimal – change nephrotic syndrome of childhood.* Pediatric Nephrol. 8: 401, 1994
6. LUM, G.M.: *Proteinuria and renal disease.* In „Current Pediatric Diagnosis and Treatment" 14th Ed. Edited by HAY, W. W., HAYWARD, A. R.; LEVIN, M. J., SONDHEIMER, J. M.: Lange Medical Books/McGraw-Hill, (edts.), p. 606, 1999.
7. MENDOZA, S. A.; TUNE, B. M.: *Management of the difficult nephrotic patient.* Pediatric Clin. North. Am., 42: 1459, 1995.
8. NIAUDET, P. and oths: *Cyclosporine in the terapy of steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome.* Kidney Int. 51 (Suppl. 58): 3-85, 1997.
9. NIAUDET, P.: *Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone.* J. Pediatr., 125: 981, 1994.
10. POPESCU, V. (sub redacție): *Algoritm diagnostic și terapeutic în pediatrie.* Ed. Medicală Amaltea, București, p. 388, 1999.
11. POPESCU, V. ș.a.: *Sindromul nefrotic.* În „Tratat de pediatrie" vol. III (sub redacția Popescu V.). Ed. Medicală București, p. 252, 1985.
12. SALCEDO, J. R. and oths: *Nephrosis in chilhood.* Nephron, 71: 373, 1995.
13. SCHNAPER, H. W.: *Primary nephrotic syndrome of childhood.* Curr. Opin. Pediatr., 8: 141, 1996.
14. TUNE, B., MENDOZA, S. A.: *Treatment of idiopathic nephrotic syndrome: Regimens and outcomes in children and adults.* J. Am. Soc. Nephrol. 8: 824, 1997.

9.3. INFECȚIILE TRACTULUI URINAR (ITU)

(A. Georgescu)

Se preferă acest termen generic (ITU) deoarece:

1. este foarte greu de stabilit sediul anatomic al infecției,
2. sugerează posibila implicare a întregului tract urinar (TU),
3. ceea ce impune tratarea energică a fiecărui episod.

Importanța ITU derivă din:

- incidența remarcabilă (locul al treilea în toată patologia infecțioasă pediatrică),
- gravitatea imediată (până la risc letal) și, mai ales, potențială (pielonefrită cronică: PNC, hipertensiune arterială: HTA, insuficiență renală acută: IRA) și
- complexele probleme de ordin diagnostic și terapeutic (forme asimptomatice sau atipice, rezistența microbiană etc.).

Diagnostic pozitiv

Suspiciunea de ITU pornește adesea de la acuzele anamnestice (numeroasele forme asimptomatice impun însă solicitarea de rutină a urocultur).

1. *Anamneza* oferă date care depind de vârsta copilului, forma clinică, asocierea factorilor favorizanți ș.a., tabloul (polimorf) fiind cu atât mai puțin specific, cu cât copilul este mai mic (de la absența totală a

simptomelor, până la forme septicemice, cu prognostic rezervat), chiar ITU simptomatice putând avea tabloul complet nespecific, departe de a sugera afectarea TU.

Schematic, semiologia ITU poate fi redusă la două sindroame majore:

- un sindrom urinar: disurie, polakiurie, urgență la micțiune, tenesme vezicale, hematurie, enurezis, modificarea tipului micțional sau al aspectului macroscopic al urinei și
- un sindrom infecțios sistemic, cu atât mai intens, cu cât copilul este mai mic: febră (totdeauna trebuie să evoce și o ITU), tulburări digestive, perturbarea curbei ponderale, anemie, manifestări neurologice sau de tip septicemic etc.

La *nou-născut*, ITU poate îmbrăca aspectele (în ordine descrescândă ca frecvență):

- perturbarea curbei ponderale și/sau simptome digestive (inapetență, vărsături, meteorism abdominal);
- manifestări neurologice, de la agitație sau adinamie (hipotonie) până la convulsii și comă;
- tablou septicemic (cca. 25% din cazuri) cu șoc endotoxinic și coagulare diseminată intravasculară (CDI);
- icter, sindrom de deshidratare ș.a.

Caracteristici:

- ITU sunt mult mai frecvente la nou-născuții de sex masculin (raport B/F chiar 10/1), mai ales la cei necircumcișI.
- manifestările urinare lipsesc total;
- sunt frecvent prezente alte focare septice concomitente și
- sunt frecvente formele asimptomatice.

La sugar:

- incidența devine, progresiv, tot mai mare la fete;
- domină manifestările generale (de aici marele polimorfism clinic):
  - cele mai frecvente: perturbarea apetitului, a curbei ponderale și a stării generale;
  - febra (adesea ca stare febrilă sau subfebrilă prelungită);
  - mai pot exista: tulburări digestive, tablou septicemic, icter, manifestări neurologice, anemie hipocromă ș.a.
  - pot exista și la sugari infecții concomitente;
  - semnele urinare lipsesc de cele mai multe ori (mama remarcă uneori semne de suferință la micțiune, polakiurie, hematurie, miros fetid al urinei (care poate păta „scutecul"), perturbarea jetului micțional.

După vârsta de sugar:

- simptomatologia generală tinde a diminua progresiv (pot fi însă prezente oricare dintre manifestările menționate) notându-se tot mai pregnant simptomele urinare.

- incidența devine tot mai mare la fete (raport F/B chiar 10-30/1);
- sunt frecvente formele asimptomatice;
- la copilul mare tabloul este practic identic cu cel de la adult.

La nici o vârstă simptomatologia nu este suficient de specifică pentru a stabili sediul anatomic al ITU (PNA se poate manifesta complet nespecific, iar PNC asociază de obicei: semnele infecției cronice cu cele de IR progresivă și, în cursul exacerbărilor acute, cu cele de PNA).

Examenul clinic poate evidenția la sugar și, mai ales, la nou-născut: focare septice (omfalite, celulite, otite, otomastoidite, bronhopneumonii, meningite etc.).

Unele anomalii congenitale se asociază mai frecvent și cu anomalii ale TU (de aceea, prezența lor impune investigarea atentă în acest sens): absența mușchilor abdominali, diverse anomalii cromozomiale, facies Potter, sindromul Vater, sindromul prune-belly (abdomen cu aspect de prună uscată), anomalii ale pavilionului auricular, aniridia, omfalocel, a- sau focomelia, imperforația anorectală, hipospadias, alte anomalii ale organelor genitale externe și ale colonului terminal, unele cardiopatii congenitale ș.a.

Investigații paraclinice

Urocultura este elementul sine qua non al diagnosticului de ITU.

Recoltarea urinei este esențială pentru acuratețea rezultatelor (se face din porțiunea mijlocie a jetului urinar, după asepsie locală riguroasă, sau direct din vezică, prin cateterism sau puncție suprapubiană). Recoltoarele din plastic folosite la sugar impun (în cazul culturilor pozitive) confirmarea prin recoltare direct din vezică (rezultatele negative sunt semnificative).

Transportul și însămânțarea (în maximum 30 de minute de la recoltare) pot fi sursa unor rezultate false.

Interpretare:

- în urina recoltată direct din vezică (sterilă în mod normal) are semnificație patologică orice prezență microbiană, indiferent de număr;
- culturile recoltate din jet (prima urină a zilei) sunt – și ele – sterile în mod normal (există însă și rezultate fals-negative sau fals-pozitive).

Prezența bacteriilor se interpretează în funcție de numărul acestora:

- peste 100 000 (10^5)/ml reprezintă „bacteriurie semnificativă", sinonimă, de regulă, cu ITU;
- sub 10 000 (10^4)/ml reprezintă contaminarea (se repetă culturile);
- între 10 000 (10^4) și 100 000 (10^5)/ ml se corobează cu datele clinice, valorile putând semnifica ITU dacă la 2-3 culturi succesive se cultivă aceeași specie (tulpină) și dacă simptomatologia bolnavului nu se poate explica altfel.

De notat: – infectarea simultană a TU cu două sau mai multe specii microbiene este cu totul neobişnuită (cel puţin una reprezentând contaminarea), ITU fiind date, de regulă, de o singură specie (aşa-numitele „culturi pure").

Etiologie

În ITU, simple, necomplicate (fără factori favorizanţi majori):

- domină germenii din familia *Enterobacteriaceae* (gram negativi care populează în mod normal colonul); *Escherichia coli* (până la 90% din cazuri), urmată în ordine de: *Klebsiella, Enterobacter, Proteus* ş.a.
- germenii „neenterici" apar mai rar: *Pseudomonas aeruginosa*, enterococi (streptococi grup D), stafilococi, micrococi, *Neisseria* ş.a.

Bacteriile anaerobe (*Clostridium* şi *Fusobacterium*) joacă un rol minor.

Se descriu şi ITU „nebacteriene", generate de fungi (*Candida albicans*), virusuri (rareori), protozoare (*Trichomonas vaginalis, Entamoeba hystolitica*), unele metazoare (helminţi), precum şi „protoplaste" (formele „L", adică bacterii viabile care şi-au pierdut temporar membrana celulară).

Dominaţia *E. coli* se explică parţial, prin prezenţa pe suprafaţa bacteriană a fimbriilor (pilii bacterieni) de tip II (P).

Germenii izolaţi din urină pot fi izolaţi şi din fecale, ceea ce confirmă că *sursa de infecţie* este propria floră colică (la nou-născut ITU cu *E. coli* pot fi dobândite şi de la mamă în timpul travaliului).

Calea de pătrundere a infecţiei este majoritar cea retrouretrală (ascendentă). La nou-născut şi, eventual, sugarul mic poate fi şi hematogenă (descendentă), rară însă în ansamblu (cu excepţia infecţiei cu bacilul Koch).

Între *factorii care favorizează* ITU se numără: igiena perineală precară, raporturile sexuale şi sarcina, perturbarea funcţiei vezicale, refluxul vezicoureteral, cateterizarea şi explorarea instrumentală a TU, leziunile obstructive al TU („stază plus infecţie egal rapidă distrucţie a rinichiului respectiv"), deficite imunologice, boli metabolice (diabet zaharat, gută, nefrocalcinoză, oxalurie, hipovitaminoza A ş.a.).

Factorii protectori ai TU sunt: golirea completă, periodică a vezicii urinare (cel mai eficient), factori bactericizi nespecifici (fagocitoza), pH-ul urinar acid şi anticorpii serici.

În cazul izolării *E. coli* sau *Klebsiellei*, mai ales când coexistă leucociturie şi/sau un tablou clinic evocator, o singură urocultură cu bacteriurie semnificativă este suficientă pentru diagnosticul de ITU.

În cazul altor germeni, al absenţei simptomatologiei şi leucocituriei se indică încă 1-2 culturi cu bacteriurie semnificativă (cu acelaşi germene!) pentru diagnostic cert.

Pentru screening de masă se folosesc procedee bazate fie pe metode bacteriologice directe (lame cu medii de cultură produse industrial: Uricult, Uricount etc.), fie pe procedee biochimice indirecte (dozarea glucozei urinare, depistarea nitriţilor sau esterazelor leucocitare etc.)

Examenul de urină (de preferat din acelaşi specimen recoltat pentru culturi) poate susţine diagnosticul (prin prezenţa leucocituriei şi, mai ales, a cilindrilor leucocitari), îl poate sugera (floră microbiană în sediment), dar nu îl poate pune şi nu îl poate exclude.

Examenele radioimagistice. Explorarea completă a ITU implică: ecografie, cistouretrografie micţională, eventual cu nefroscintigrafie (cu acid dimercaptosuccinic – DMSA, cu glucoheptanat, cu acid dietilentriaminopentaacetic – DTPA – sau cu techneţiu marcat) sau urografie i.v. (excretorie). Indicate de la primul episod ITU, indiferent de vârsta sau sex, acestea urmăresc depistarea cât mai precoce a factorilor ce favorizează ITU şi (în dinamică) rata creşterii rinichiului (depistarea fibrozei renale progresive). Pot fi necesare uneori: radiografia abdominală „pe gol", cistoscopia, cistometria, uretrografia retrogradă, cinecistouretrografia, tomografia computerizată, tomodensitometria, scintigrafia micţională cu izotopi radioactivi ş.a. (metodele invazive sunt de evitat la copil ori de câte ori este posibil).

Investigaţii utile uneori: hemograma, VSH, hemoculturi (septicemii), proteina C reactivă, explorarea funcţiilor renale (PNA) ş.a.

Biopsia renală este rareori justificată, de cele mai multe ori fiind chiar contraindicată.

Nevoia de a diferenţia ITU „înalte" de cele „joase" (diagnosticul de sediu) a generat proliferarea unor metode „sofisticate": de la reactanţi de fază acută, până la probe directe ale originii „renale" a bacteriuriei (metode forte invazive ca: lavajul vezical, cateterismul ureteral, însămânţarea punctatului de biopsie renală) sau metode indirecte de evidenţiere a participării renale la infecţie: testul cu NBT (nitroblautetrazolium), dozarea lizozimului (muramidazei) urinar, a beta-2 microglobulinei în urină, dozarea enzimelor de liză tubulară (izoenzimele IV şi V ale lacticodehidrogenazei – LDH), imunofluorescenţa bacteriilor urinare, cercetarea anticorpilor serici faţă de bacteria infectată, depistarea anticorpilor antiproteina Tamm-Horsfall în urină ş.a.

Dacă la adult unele teste şi-au dovedit valoarea (imunofluorescenţa, anticorpii serici specifici, izoenzimele LDH IV şi V ş.a.), la copil valoarea acestora este îndoielnică, motiv pentru care se preferă termenul de ITU care, implicând afectarea întregului TU, impune o conduită terapeutică adecvată.

În concluzie, **diagnosticul pozitiv** se bazează pe urocultură, ca element sine qua non (este o greşeală diagnosticul de ITU în absenţa uroculturilor!). Cel puţin o urocultură se va recolta înainte de a institui

tratamentul (chiar şi o doză de antibiotic poate da rezultate fals negative). Dificultăţile derivă din faptul că toate elementele diagnosticului au limite:

- anamneza şi examenul clinic nu au valoare în ITU asimptomatice şi sunt greu de interpretat în cele cu manifestări atipice;
- bacteriuria lipseşte uneori (în PNC);
- leucocituria (piuria), diferit definită de autori, lipseşte în cca. o treime din cazuri şi poate fi prezentă în alte boli (apendicita acută, litiaza renală);
- examenele radioimagistice nu depistează de obicei anomaliile morfofuncţionale minore.

Un diagnostic complet vizează trei obiective:

- stabilirea existenţei ITU (inclusiv precizarea etiologiei), aici esenţială fiind evocarea acestei posibilităţi, deci solicitarea uroculturilor;
- stabilirea eventualei existenţe a factorilor favorizanţi şi în primul rând a obstrucţiei (anamneză, examen clinic, radioimagistică);
- ideală ar fi precizare sediului anatomic (topografic) al ITU.

Diagnostic diferenţial

Implică mai multe laturi:

- diferenţierea ITU de alte boli care o pot mima (uneori foarte dificilă la copilul mic cu tablou polimorf);
- diferenţierea ITU „simple" de cele „complicate" (asociate cu obstrucţie, RVU etc.);
- diferenţierea între ITU „înalte" şi cele „joase".

Probleme particulare ridică unele entităţi precum:

- P.N. (xanto) granulomatoasă (asociază o ITU persistentă, adesea cu *Proteus*, cu o formaţiune tumorală unilaterală, cu dimensiuni progresiv crescânde (evocă tumori abdominale de altă natură);
- sindromul „vezical sau uretral" al tinerelor fete (mai ales active sexual), caracterizat prin importante manifestări urinare (disurie, polakiurie, nicturie, dureri hipogastrice), dar cu uroculturi constant sterile (piurie ades prezentă). Cauze uzuale: iritaţii uretrale diverse: uretrite, vaginite, băi spumante în cadă, spray-uri de igienă intimă feminină, cervicite (*Trichomonas, Mycoplasma, Neisseria, Gardnerella, Chlamydia*), oxiurază, masturbaţie etc. *NB*: se impune diferenţierea tuberculozei renale (însămânţări pe medii adecvate);
- cistita acută hemoragică aduce în discuţie diversele cauze de hematurie macroscopică.

Tratament

Tratamentul vizează trei obiective majore:

- suprimarea infecţiei (sterilizarea urinei şi a focarelor din parenchim);

- corectarea cât mai precoce a factorilor care favorizează ITU (se impune cooperarea unui urolog pediatru experimentat) şi
- prevenirea recidivelor clinice şi/sau bacteriologice (aceasta impune urmărirea bolnavului şi complianţa familiei).

1. Măsuri terapeutice de ordin general: spitalizarea se recomandă mai ales copiilor mici şi formelor severe, repausul la pat (cu moderaţie) în faza acută, aport de lichide rezonabil sporit (la nevoie parenteral), igienă generală uzuală, cea perineală riguroasă, identificarea şi tratarea factorilor favorizanţi ai ITU (diabet zaharat ş.a.).

2. Tratamentul simptomatic în general nu este necesar (antimicrobienele suprimă şi simptomatologia). Uneori, el poate fi necesar pentru febră, vărsături, disurie, constipaţie, retenţie de urină, HTA sau IRA.

3. Tratamentul specific antibacterian este sine qua non în toate cazurile.

În general, fără a fi regulă absolută, în ITU acute se folosesc sulfamide şi antibiotice care ating concentraţii mari în urină şi în parenchimul renal, iar în ITU cronice „antiseptice urinare" care ating concentraţii eficiente doar în urină.

Antibiograma are o valoare considerabilă (mai puţin în cazul unor antimicrobiene care ating în urină concentraţii de până la o sută de ori mai mari decât cele sanguine, ca de exemplu nitrofurantoinul).

ITU simple necomplicate

Deoarece *Escherichia coli* domină etiologia acestui grup, se indică: cotrimoxazol, ampicilină sau nitrofurantoin (amoxicilina, cefalosporinele ş.a., mult mai costisitoare, nu au o eficienţă mai mare). Marea majoritate a ITU acute din acest grup răspund favorabil la tratament per oral (p.o.) cu antibiotice necostisitoare (se preferă nitrofurantoinul când bacteriemia nu este probabilă şi sulfamidele sau ampicilina în celelalte cazuri). Se indică un singur antimicrobian („monoterapie").

Durata tratamentului ITU din acest grup va fi de 10-14 zile (curele mai lungi sunt inutile şi riscă să izoleze tulpini mai rezistente în flora colică, iar cele prea scurte cresc rata recidivelor). Unii autori (7) consideră eficiente şi cure de 7-10 zile.

Acţiunea antibioticelor poate fi potenţată considerabil de către pH-ul urinar. Astfel, *acidifierea urinei* (cu acid ascorbic, clorură de amoniu etc.) creşte semnificativ acţiunea nitrofurantoinului (pH-ul alcalin îi scade mult excreţia urinară), ampicilinei, metenaminei, acidului nalidixic, carbenicilinei, cotrimoxazolului, penicilinei ş.a.

Alcalinizarea urinei (cu bicarbonat sau citrat de sodiu) sporeşte eficienţa gentamicinei, kanamicinei, cefaloridinei, eritromicinei, streptomicinei ş.a.

La *pH urinar neutru* au acţiune optimă unele sulfamide, rifampicina, cefalosporinele şi cloramfenicolul.

Monitorizarea răspunsului terapeutic se bazează exclusiv pe uroculturi (ameliorarea clinică este departe de a fi o mărturie fidelă a eficienței terapeutice). Prima urocultură de control se va efectua obligatoriu la 48-72 de ore de la inițierea tratamentului, ea reprezentând o adevărată „antibiogramă in vivo": urina sterilă confirmă eficiența terapeutică (se va completa tratamentul de 10-14 zile), iar persistența bacteriuriei obligă la înlocuirea chimioterapicului inițial cu un altul, în funcție de antibiogramă (la 48-72 de ore de la începerea acestuia se repetă urocultura de control cu aceeași interpretare și conduită).

ITU simple, necomplicate, nu necesită tratament de întreținere sau consolidare (chimioprofilaxie).

În ITU acute, necomplicate, cu altă etiologie decât *Escherichia coli*, antibiograma este decisivă pentru selectarea antibioticului (și aici urocultura de control la 48-72 de ore rămâne decisivă pentru conduita terapeutică ulterioară, procedându-se ca mai sus).

Orice *suspiciune de PNA* (în prezența anomaliilor anatomice ale TU, la nou-născut și sugarul mic etc.) impune folosirea antibioticelor cu spectru larg sau, și mai bine, asocieri care realizează concentrații semnificative atât tisulare, cât și urinare (unii autori folosesc aceste asocieri până la ameliorarea stării clinice, după care, pe baza antibiogramei, selectează un singur antibiotic per oral).

În general, în ITU și, cu precădere, în suspiciunea de PNA există numeroase scheme terapeutice (unele excesiv de prudente, altele „temerare") care au comun:

- necesitatea instituirii cât mai prompte a tratamentului (în cazurile grave chiar înaintea diagnosticului cert, dar obligatoriu, după recoltarea uroculturilor);
- necesitatea obținerii unor concentrații eficiente atât în parenchimul renal, cât și în urină și
- supravegherea strictă și îndelungată (dată fiind rata mare a recidivelor tot mai puțin simptomatice).

Controversate sunt mai ales durata tratamentului și asocierile terapeutice. Se indică asocieri diverse ca, de exemplu: cotrimoxazol cu ampicilină (sau cu gentamicină, ori cu o cefalosporină ca cefotaximul sau ceftriaxona). O alternativă este asocierea amoxicilinei cu acid clavulanic (Augumentin, Amoxiklav, Bioclavid etc.) la care se poate asocia un aminoglicozidic. Alți autori folosesc drept criteriu orientativ examenul citobacteriologic al urinei: prezența bacteriilor gram negative ar indica o cefalosporină de generația a III-a, injectabilă (asociată sau nu cu un aminoglicozidic), iar prezența cocilor gram pozitivi „în lanțuri" ar indica asocierea amoxicilinei cu un aminoglicozidic (Elder recomandă, în ITU febrile, o doză „de încărcare" de ceftriaxonă i.m., urmată apoi de un antibiotic cu spectru larg).

Durata tratamentului este și ea foarte controversată, extremele situându-se între 2 și 16 săptămâni.

În acest context, în suspiciunea de PNA (ca și în ITU cu stare generală alterată sau la nou-născut și sugarul foarte mic) un protocol de conduită rezonabilă ar putea fi:

- recoltarea urinei pentru culturi;
- aplicarea imediată a tratamentului, parenteral, cu asocierea de ampicilină (ori o cefalosporină de generația a III-a, de exemplu ceftriaxonă) cu un aminoglicozidic (gentamicină).

NB: posibilele efecte oto- și nefrotoxice ale aminoglicozidelor impun dozarea creatininei înaintea începerii tratamentului și apoi zilnic, pe toată durata acestuia.

– în funcție de urocultura de control de la 48-72 d eore, de antibiogramă și de evoluția clinică, cefalosporina injectabilă va fi înlocuită cu amoxicilină (cu sau fără acid clavulanic) sau cu o cefalosporină din aceeași generație, dar administrată per oral (sau cu cotrimoxazol, cu excepția prezenței *Ps. aeruginosa*).

Durata totală a tratamentului va fi de 14-21-28 zile.

Copiii deshidratați care nu primesc lichide p.o. vor fi rehidratați adecvat.

Supravegherea ulterioară va fi strictă și extinsă cel puțin 4-5 ani.

Posologia antibioticelor și chimioterapicelor folosite în ITU este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 1, după Cohen, indică orientativ sensibilitatea bacteriilor care determină ITU.

Tabelul 1. Sensibilitatea bacteriilor care determină ITU (după R. Cohen)

Antibioticul (chimioterapicul)	E. coli	Proteus indol. neg.	Klebsiella	Enterococ
Ampicilina/Amoxicilina	++	++	-----	++++
Amoxicilina + Acid clavulanic	+++	+++	+++	++++
Cefalosporine gen. I	+++	+++	++	-----
Cefalosporine gen. a III-a	++++	++++	++++	----
Aminoglicozide (gentamicina)	++++	++++	+++	----
Cotrimoxazol	+++	+++	+++	+++

Particularități ale conduitei terapeutice

– *Bacteriuria asimptomatică*, deși cu unele aspecte controversate trebuie tratată ca orice ITU acută, simplă, în funcție de rezultatul culturilor și al antibiogramei.

– *ITU fungice (Candida albicans)* impun depistarea factorilor favorizanți (tratament imunosupresiv, antibioterapie îndelungată ș.a.). Înlăturarea

acestora este de regulă suficientă pentru rezolvarea ITU. În formele severe, tratamentul de elecție este Amfotericina B (are însă importante efecte adverse). Infestațiile fungice pot obstrua TU prin „ghemuri" fungice.

– *Anomalii structurale obstructive majore*. Corectarea chirurgicală cât mai precoce este imperios necesară, existând riscul rapidei distrucții renale („stază plus infecție egal distrucție renală în mai puțin de un an), al recidivelor frecvente și al eșecului terapeutic. Înlăturarea obstacolului poate deveni măsura de urgență în obstrucția brusc instalată sau în obstrucția severă la sugar. Cooperarea cu un urolog pediatru experimentat este esențială.

– *ITU la gravide*. Eradicarea ITU și a infecțiilor genitale este un obiectiv major în timpul sarcinii. Se începe cu o sulfamidă (se evită cotrimoxazolul) sau cu nitrofurantoin (doar în primele 4-6 luni de sarcină). Se vor avea întotdeauna în vedere posibilele efecte adverse asupra embrionului, fătului sau mamei (penicilina, ampicilina și cefalosporinele se pot folosi fără probleme în tot cursul sarcinii).

– *Refluxul vezicouretral (RVU)* impune menținerea îndelungată a sterilității urinei (spre a reduce riscul infectării rinichiului și al sclerozei corticopapilare), prin chimioprofilaxie pe toată durata persistenței sale și încă 1-2 ani după aceea. Se asociază golirea regulată și completă a vezicii (metoda „dublei" sau „triplei" micțiuni). Indicația chirurgicală (procedeul Cohen, 1971) pentru RVU de grad IV sau V se discută în cazul persistenței peste un an a refluxului, al apariției sclerozei renale progresive, asocierii obstrucției ș.a.

– *Vezica neurogenă* complicată cu ITU este o problemă dificilă (adesea nerezolvabilă). Cooperarea urologului este obligatorie. Este necesară o chimioprofilaxie îndelungată, asociată cu golirea repetată a vezicii (la intervale de două ore în cursul zilei).

– *ITU la nou-născut* se tratează inițial cu septicemie neonatală timp de 6-8 săptămâni (septicemia este prezentă la peste 25% din cazuri). ITU izolată se tratează tot 10-14 zile. Prognosticul imediat depinde de precocitatea tratamentului și de septicemie (mortalitate până la 20-25% după unele statistici). Prognosticul îndepărtat este bun (tendință redusă de a recidiva sau de a evolua spre PN sau IRC). Cele mai folosite sunt asocierile antibiotice: un aminoglicozid cu o cefalosporină de generația a III-a sau cu Augmentin (la prematuri dozele se ajustează la vârsta de gestație).

ITU cronice și recidivante (peste 90-95% sunt de fapt reinfecții ascendente cu alte specii sau tulpini bacteriene din propria floră fecală). Recidivele tind a deveni tot mai puțin simptomatice (de aici necesitatea urmăririi atente!). Ele survin mai ales în primele 6-12 luni de la ITU inițială, devenind progresiv mai rare apoi.

Ca regulă generală, orice recidivă se tratează ca ITU acută inițială (pe baza culturilor și antibiogramei), cu substanțe care ating concentrații urinare mari și care au o cât mai redusă acțiune asupra propriei flore fecale (pentru a nu selecta tulpini rezistente) și o cât mai mică toxicitate (spre a putea fi administrate timp îndelungat).

Durata tratamentului recidivelor este tot de 10-14 zile (unii o prelungesc până la 4 săptămâni), apo se continuă cu chimioprofilaxia („tratamentul de întreținere" sau „terapie antimicrobiană supresivă") în scopul menținerii sterilității urinei.

– *Pielonefrita cronică (PNC)* asociază semne de infecție cronică și de IRC progresivă cu scleroză renală și „amputarea" calicelor. Adesea mută clinic, infecția cronică a TU se asociază de cele mai multe ori cu anomalii morfofuncționale semnificative, a căror eradicare (ori de câte ori este posibilă) este condiția sine qua non a vindecării infecției. Culturile și antibiograma sunt esențiale (germeni cauzali adesea imprevizibili și rezistenți, uneori infecție mixtă). Episoadele de acutizare a PNC se tratează cu asocieri antibiotice (concentrații ridicate în parenchim și în urină), în doze adaptate stării funcționale renale. Urocultura de control la 48-72 de ore este capitală pentru conduita ulterioară. Durata tratamentului este de 10-14 zile (uneori sunt necesare cure mai lungi până la sterilizarea urinei și vindecarea episodului acut).

Tratamentul ulterior este reprezentat de chimioprofilaxie îndelungată (adesea toată viața), urmărire riguroasă (uroculturi la 2-3 luni, urmărind menținerea sterilității urinei). Pe măsura instalării tabloului IRC, se impune tratarea adecvată a acesteia. Unii autori asociază vaccinuri sau autovaccinuri, bacteriofag sau autobacteriofag.

În PNC unilaterală, cu atrofie renală (funcție nulă sau neglijabilă) și HTA, nefrectomia poate fi soluția terapeutică (cu condiția ca celălalt rinichi să fie indemn).

Chimioprofilaxia (tratamentul de întreținere sau terapia antibacteriană supresivă) folosește chimioterapice (nitrofurantoin, acid nalidixic, cotrimoxazol, acid mandelic sau derivații săi), în doze de 1/4-1/3 din cele terapeutice uzuale, doze care inhibă multiplicarea bacteriană până la nivelul la care mecanismele de apărare ale organismului devin eficiente (se folosesc doze de 1-2 mg/kgc/zi pentru nitrofurantoin și de 1,5-3 mg/TMP/kgc/zi pentru cotrimoxazol). Se preferă administrarea vesperală, dar se folosesc și alte scheme (doze la 48 de ore sau divizate în 2-3 prize zilnice ș.a.).

Durata chimioprofilaxiei recidivelor variază de la 3-12 luni până la mai mulți ani sau chiar toată viața (în PNC și în obstrucțiile majore necorectabile). În ITU recidivante, fără obstrucție decelabilă, durata va fi de 3-6 luni, iar în PNA și în asocierea obstrucției, de 6-12 luni sau până la corectarea acesteia din urmă

Întotdeauna se recomandă **monoterapia** (câte un singur chimioterapic), de obicei folosindu-se cicluri alternative de 10-21 zile, prin rotație (de exemplu: 10-15 zile Nitrofurantoin, apoi 10-15 zile Cotrimoxazol, urmat de alte 10-15 zile de acid nalidixic), după care se repetă această alternanță pe toată durata stabilită (unii includ și amoxicilina, dar riscul instalării rezistenței bacteriene este mare).

Periodic, se repetă uroculturile spre a verifica menținerea sterilității urinei, a depista exacerbările și a stabili durata chimioprofilaxiei.

Această conduită reduce semnificativ numărul recidivelor (ca în orice utilizare îndelungată a unui chimioterapic se impune monitorizarea atentă pentru depistarea toxicității: anemie, leucopenie etc.).

Indicațiile chimioprofilaxiei.

- recidivele frecvente (peste 2-3 episoade anual), mai ales apărute în primele 3-4 săptămâni de la ITU precedentă (în absența anomaliilor morfofuncționale decelabile);
- prezența unui RVU semnificativ (gradul III-V), asociat sau nu cu ITU (pe toată durata persistenței RVU, uneori ani în șir);
- copiii cu anomalii morfofuncționale necorectabile chirurgical;
- copiii cu cateter vezical (suprapubian sau uretral) permanent (aceştia rămânând de regulă infectați cronic, fiind, virtual, imposibilă menținerea urinei sterile). Acidifierea urinei cu doze mari de acid ascorbic poate fi benefică;
- copiii cu volum urinar rezidual (la sfârșitul micțiunii), semnificativ;
- ITU recidivante, asociate cu obstrucție, până la intervenția corectoare și încă 1-2 ani după aceea;
- PNA și PNC;
- ITU recidivante, indiferent de numărul episoadelor, care alterează semnificativ rinichiul sau sistemul colector.

Se indică o chimioprofilaxie de scurtă durată la copilul care necesită manevre instrumentale sau intervenții chirurgicale pe TU (se începe cu 1-2 zile înainte și se continuă 5-10 zile după).

NB: Chimioprofilaxia se va asocia cu toate măsurile de înlăturare a factorilor favorizanți ai ITU: golire vezicală incompletă, constipație, igienă perineală precară, băi efervescente în cadă, vulvovaginite, oxiuriază etc. Seara la culcare, se va practica „dubla" sau „tripla" micțiune (două sau trei micțiuni la intervale de 1-2 minute, eventual însoțite de compresiune hipogastrică manuală).

În plus, demonstrarea posibilității transmiterii rezistenței bacteriene de la o tulpină (specie) la alta, prin „gene săritoare", transpozomi sau fragmente de plasmide, impune utilizare judicioasă a antibioticelor, cu evitarea strictă a exceselor și cu utilizarea acelora care, având o acțiune remarcabilă asupra germenilor din TU, să aibă o cât mai redusă acțiune asupra florei intestinale.

Erorile posibile în terapia antibacteriană a ITU sunt:

- fie de ordin general: lipsa diagnosticului cert, inițierea tratamentului înaintea recoltării urinei pentru culturi, ignorarea antibiogramei, nerespectarea contraindicațiilor la un caz dat, asocierea de antibiotice antagonice (de exemplu tetraciclina sau penicilina cu cloramfenicolul) sau care își pot suma efectele adverse, doze și durata inadecvate etc.;
- fie de ordin mai mult sau mai puțin specific: utilizarea antibioticelor (de exemplu cloramfenicolul) care se elimină urinar (și biliar) ca anabolit inactiv sau a antibioticelor nedifuzibile în focar (preparate orale de neomicină, colimicină, polimixină, furazolidon ș.a.) care nu se absorb în intenstin.

Urmărirea copiilor cu ITU este impusă de rata mare a recidivelor (de fapt reinfecții!), multe dintre ele asimptomatice, dar cu risc mare de afectare renală (cu evoluție ulterioară spre PNC și IRC).

Ca atare, dispensarizarea copiilor cu ITU este obligatorie pentru depistarea activă a recidivelor și începe cu urocultura la 5-7 zile după sistarea tratamentului (culturile sterile sunt condiția externării copilului), continuând 3-5 ani (în PNC și alte situații chiar toată viața), prin culturi efectuate la intervale fixe:

- lunar în primele 6 luni de la ultima ITU (cele mai multe recidive survin în primele luni);
- la 2-3 luni în următoarele 18 luni;
- apoi de 2-3 ori pe an.

Culturile pozitive impun modificarea terapiei antimicrobiene și explorări suplimentare.

Pe lângă uroculturi (care rămân elementul central), urmărirea implică și examenul clinic (inclusiv evaluarea creșterii, măsurarea TA), examene de urină, studii radiourologice și imagistice (uneori pot fi necesare și alte investigații). Apariția semnelor propagării ascendente a infecției impune evaluarea periodică și a funcțiilor renale. Un rol benefic îl poate avea și stabilirea unor tipuri de micțiune și defecație mai apropiate de normal (micțiunile rare și constipația severă favorizează apariția recidivelor de ITU).

Evoluție și prognostic

Prognosticul quo ad vitam imediat al ITU este bun, decesele fiind foarte rare, chiar în formele severe (cu excepția perioadei neonatale), în schimb prognosticul îndepărtat este mult mai rezervat, mai ales în ITU grefate pe anomalii structurale majore și cele ce implică parenchimul renal, riscurile fiind recidivele frecvente, evoluția spre IRC și chiar decesul.

În general, prognosticul este excelent în ITU cantonate la vezică (uretră), cu condiția tratării adecvate a episoadelor acute și a recidivelor. În ITU netratate, manifestările clinice cedează adesea în câteva zile, dar infecția persistă, iar recidivele sunt frecvente (*NB*: și ITU asimptomatice pot evolua către PNC). În PNC bilaterală, în final se ajunge la IRC. În PNC unilaterală, cu HTA și/sau recidive severe, nefrectomia poate deveni necesară.

Între factorii care influențează evoluția și prognosticul se numără: existența factorilor favorizanți ai ITU (în primul rând obstrucția), sediul anatomic al ITU, vârsta, forma clinică, etiologia, precocitatea diagnosticului, calitatea terapiei și a urmăririi ș.a. Se menționează și unele particularități legate de sex (la fete tendința la recidive este foarte mare, chiar în absența obstrucției și persistă toată viața, exacerbându-se la începerea vieții sexuale și în timpul sarcinii). Femeile cu bacteriurie au o incidență semnificativ mai mare a avorturilor, nașterilor premature și deceselor perinatale.

Conceptul „PN continuă" sugerează că ITU din copilărie pot fi manifestarea inițială a unei PNC care poate evolua spre IRC la vârsta adultă, cu distrucția lent-progresivă a parenchimului renal.

Profilaxie

Profilaxia primară vizează înlăturarea factorilor favorizanți ai ITU, elementul central fiind profilaxia secundară (prevenirea complicațiilor, a recidivelor sau propagării la TU superior).

În acest sens se pot dovedi salutare: educarea fetițelor privind ștergerea perineului după defecație, evitarea produselor spumante (efervescente) pentru baie, evitarea lăsării săpunului în cadă pe timpul băii, încurajarea golirii frecvente și complete a vezicii urinare („dubla" sau „tripla" micțiune, seara la culcare asociată cu compresiunea manuală a hipogastrului), fiind cunoscut faptul că un reziduu urinar vezical de numai 1-10 ml favorizează multiplicarea bacteriilor. Alte măsuri includ: combaterea constipației, tratarea oxiuriazei, igiena perineală riguroasă, tratarea adecvată a fimozei, iar la alte vârste (tinere femei cu reinfecții în urma raporturilor sexuale) 1-2 doze de cotrimoxazol, ampicilină sau nitrofurantoin după aceste raporturi.

CISTITA ACUTĂ HEMORAGICĂ (CAH)

Este relativ rară la copil, nu are preferință de vârstă sau sex.

Etiologia rămâne nedemonstrată în majoritatea cazurilor (CAH „idiopatică" cu culturi sterile). În mai puțin de 1/3 din cazuri, etiologia CAH poate fi elucidată: 20-25% din toate cazurile sunt virale (mai ales adenovirusurile), într-un mic procent evidențiindu-se natura bacteriană.

CAH poate apărea la copiii tratați cu ciclofosfamidă (produșii săi metabolici au acțiune iritantă locală, putând duce în timp la fibroză vezicală și chiar degenerescență neoplazică), precum și în diverse alte iritații mecanice locale.

Clinic, debutul este de regulă brusc, cu hematurie macrosocpică (totală sau terminală, uneori cu cheaguri de sânge), asociată adesea cu manifestări urinare și febră.

Laboratorul confirmă hematuria, uneori însoțită de leucociturie, cilindri leucocitari sau hemoglobinci.

Evoluția este benignă, autolimitată, hematuria dispărând de regulă după 4-5 zile, manifestările clinice dispărând apoi și ele.

Diagnosticul diferențial este cel al hematuriei.

Tratament. În rarele cazuri în care se evidențiază etiologia bacteriană, tratamentul este cel al unei ITU acute, simple, inițiale. În cazurile cu etiologie neprecizată, tratamentul se rezumă la înlăturarea factorilor agresivi și ameliorarea disuriei (când severitatea acesteia o impune). La copilul care primește ciclofosfamidă, se recomandă aport hidric sporit (pentru diluarea metaboliților iritanți) și sistarea tratamentului la apariția hematuriei.

Prognosticul CAH „idiopatice" și al celei virale este bun, vindecarea spontană survenind în maximum 10-14 zile.

Tabelul 2. Dozele antimicrobienelor folosite în ITU

Antibiotic/Chimioterapic	Doze/Căi de administrare	Necesită adaptarea dozelor în I.R.	Forme de prezentare
AMOXICILINĂ Sin: Amoxil; Polymox; Amoxicilina-Ephamox s.a.	– p.o.: 20-50-100 mg/kgc/zi divizate în prize la 8-12 h im/iv: 60-400 mg/kgc/zi	DA	– capsule 125, 250, 500 mg. – suspensie 125, 200, 250 mg/5 ml – picături 50 mg/ml – tablete masticabile: 125, 250 mg – fiole 250, 500, 1000 mg
AMOXICILINĂ + ACID CLAVULANIC Sin: Augmentin; Amoxiklav; Bioclavid s.a.	– p.o.: 20-50-100 mg/kgc/zi în otita medie, divizate în prize la 8-12 h – nou-născut: 30 mg/kgc/zi - divizate înprize la 12 h	DA	– tablete 125, 500, 875 mg. – tablete masticabile 125, 200, 250, 400. – suspensie 125, 200, 250, 400 mg/5 ml – capsule 250, 500 mg.
AMPICILINĂ Sin: Polycilin; Ampidar; Omnipen; Penbritin etc.	– p.o.: 100-150-200 mg/kgc/zi divizat în prize la 6 h – im/iv: – nou-născut sub 7 zile: ≤ 2000 g = 50 mg/kgc/zi - divizat în prize la 12 h – în meningite: 100 mg/kgc/zi (id.) > 2000 g = 75 mg/kgc/zi divizat în prize la 8h în meningite: 150 mg/kgc/zi (idem) nou-născut peste 7 zile: – sub 1200 g: 50 mg/kgc/zi - divizat în prize la 12 h – în meningite: 100 mg/kgc/zi (idem) – 1200-2000 g: 75 mg/kgc/zi - divizat în prize la 8 h – în meningite: 150 mg/kgc/zi (idem) – peste 2000 g: 100 mg/kgc/zi- divizat în prize la 6 h – în meningite: 200 mg/kgc/zi(idem) – copii: 100-200 mg/kgc/zi- divizat în prize la 4-6 h – în meningite: 200-400 mg/kgc/zi(idem)	DA	– suspensie 125, 250, 500 mg/ml – flacoane pulbere solubilă pentru soluții injectabile: 250, 500, 1000, 2000 mg
AMPICILINA + SULBACTAM Sin: Unasyn; Sultamicillinum.	– im/iv: – 100-200 mg/kgc/zi - divizat în prize la 4-8 h	DA	– comprimate 220 mg Ampicilina – suspensie orală: 250 mg; Sulfamicilina/5 ml

Antibiotic/Chimioterapic	Doze/Căi de administrare	Necesită adaptarea dozelor în I.R.	Forme de prezentare
CARBENCILINA. Sin: Carbenicillin; Geopen injection; Gencillin oral tablete s.a.	– nou-născut: - sub 7 zile - sub 2000 g; 225 mg/kgc/zi im/iv divizat în prize la 8 h; – peste 2000 g: 300 mg/kgc/zi divizat în prize la 6 h – peste 7 zile: 300-400 mg/kgc/zi divizat în prize la 6 h – copil: 400-600 mg/kgc/zi im/iv divizat în prize la 4-6 h	DA	Flacoane pulbere solubilă pentru soluții injectabile 1,5
CEFALOSPORINE PRIMA GENERAȚIE – CEFADROXIL Sin: Duricef; Ultracef	– 30 mg/kgc/zi p.o. divizat în prize la 12 h	DA	– capsule 500 mg – tablete 1000 mg – suspensii 125, 250, 500 mg/5 ml
CEFAZOLIN Sin: Ancef; Kefzol	– nou-născut: 40-60 mg/kgc/zi divizat în prize la 6-8 h	DA	– flacoane pulbere pentru soluții injectabile: 500, 1000, 2000 mg – capsule 250, 500 mg
CEFALEXIN Sin: Keflex; Keftab; Cefalexin-Cefalin CEPHRADINE Sin: Velosef	– 25-100 mg/kgc/zi divizat în prize la 6-8 h	DA	– tablete 500, 1000 mg – suspensii 125, 250, 500 mg/5 ml – picături 100 mg/1 ml
A DOUA GENERAȚIE – CEFACLOR Sin: Ceclor; Cecforte CEFOTETAN DISODIU Sin: Cefotan injectabil CEFOXITIN SODIUM Sin: Mefoxin injectabil	– 50-100 mg/kgc/zi divizat în prize la 6-12 h 20-40 mg/kgc/zi p.o. divizat în prize la 8-12 h (doza maximă 2 g/zi) 40-80 mg/kgc/zi divizat în prize la 6-12 h – nou-născut: 70-100 mg/kgc/zi im/iv divizat în prize la 8-12 h – copil: 80-160 mg/kgc/zi divizat în prize la 6-8 h	DA NU NU	– capsule 250, 500 mg – suspensii 125, 187, 250, 375 mg/5 ml s.a. – flacoane pulbere pentru soluții injectabile 1000 mg – flacoane pulbere pentru soluție injectabilă 1 și 2 g

Antibiotic/Chimioterapic	Doze/Căi de administrare	Necesită adaptarea dozelor în I.R.	Forme de prezentare
CEFPROZIL Sin: Cefzil CEFUROXIME Sin: Ceftrin; Kefurox; Zinacef; Zinnat	30 mg/kgc/zi p.o. divizat în prize la 8-12 h – nou-născut: 40-100 mg/kgc/zi im/iv divizat în prize la 8 h – copii: 200-240 mg/kgc/zi im/iv divizat în prize la 8 h	 NU NU	– tablete 250, 500 mg – suspensie 125, 250 mg/5 ml – tablete 125, 250, 500 mg – suspensie 125 mg/5 ml – capsule 250 mg – injectabil: Zinacef flacon pulbere pentru soluții injectabile 250, 750, 1500 mg
A TREIA GENERAȚIE CEFIXIME Sin: Suprax	– 20-30 mg/kgc/zi p.o. divizat în prize la 8 h – copil: 8 mg/kgc/zi p.o. divizat în prize la 12-24 h		– tablete 200-400 mg – suspensie 100 mg/5 ml
CEFOPERAZONE SODIUM Sin: Cefobid (injectabil); Cefozon	– nou-născut: 100 mg/kgc/zi im/iv divizat în prize la 12 h – copil: 100-150 mg/kgc/zi divizat în prize la 8-12 h	NU NU	– flacon pulbere pentru soluții injectabile 500 și 1000 mg
CEFOTAXIME SODIUM Sin: Claforan (inj.) Cefotax	– nou-născut: 100-150 mg/kgc/zi im/iv divizat în prize la 6-8 h – copil: 150 mg/kgc/zi im/iv divizat în prize la 8-12 h – în meningite: 200 mg/kgc/zi iv divizat în prize la 6-8 h	NU	– flacon pulbere pentru soluții injectabile 500-1000 mg
CEFPODOXIME PROXETIL Sin: Vantin CEFTAZIDIME Sin: Fortaz; Ceptaz; Tazicef; Tazidime (injectabil); Fortum	– copil: 10 mg/kgc/zi divizat în prize la 12 h – nou-născut: 100-150 mg/kgc/zi im/iv divizat în prize la 8-12 h – copil: 150 mg/kgc/zi im/iv divizat în prize la 8 h – în meningite: iv - doze identice	 NU NU	– tablete 100, 200 mg – suspensii 50, 100 mg/5 ml – flacon pulbere pentru soluții injectabile 250, 500, 1000 mg
CEFTIZOXIME Sin. Ceftizox (injectabil)	– copil: 150 mg/kgc/zi divizat în prize la 6-8 h – nou-născut: 50-75 mg/kgc/zi im/iv divizat în prize la 24 h	NU NU	– flacon pulbere pentru soluții injectabile 250, 500, 1000 și 2000 mg

Antibiotic/Chimioterapic	Doze/Căi de administrare	Necesită adaptarea dozelor în I.R.	Forme de prezentare
CEFTRIAXONE SODIUM Sin: Rocephin (injectabil)	– copil: 50-75 mg/kgc/zi im/iv divizat în prize la 24 h – în meningite: 75 mg/kgc/zi (prima injecție) apoi 80-100 mg/kgc/zi divizat în prize la 12-24 h		
A PATRA GENERAȚIE CEFEPIME Sin: Maxipime (injectabil)	– copil: 100-150 mg/kgc/zi im/iv divizat în prize la 8-12 h	NU	
CIPROFLOXACIN HCl Sin: Cipro; Ciprinol; Ciprobay; Ciprolet	15-30 mg/kgc/zi p.o./iv divizat în prize la 12 h (până la 40 mg/kgc/zi în FKP, prize la 8-12 h)	DA	– tablete 100, 250, 500, 750 mg – injectabil fiole 10 ml/100 mg soluție perfuzabilă 100 mg/50 ml
CO-TRIMAXOZOLE (trimethoprime-sulfametoxazole) Sin: Biseptol; Bactrim; Septrin; Septra; Cotrim; Sulfatrim.	6-20 (TMP)/kgc/zi divizat în prize la 12 h/p.o./iv	DA	– tablete 100 mg sfm/20 mg TMP – tablete 400 mg sfm/80 mg TMP 800 mg sfm/160 mg TMP – suspensii 200/40 mg/5 ml – comprimate 400/80 mg
GENTAMICIN Sin: Garamycin (injectabil); Gentomed; Gentamycin	– nou-născut: im/iv: 2,5 mg/kgc/zi divizat în prize la 8-12 h – copil: 2,5 mg/kgc/zi divizat în prize la 8-12 h – 5-7 mg/kgc/zi iv o dată pe zi – intrarahidian: 1-2 mg/zi	DA	– fiole: – 1 ml cu 40 mg – 2 ml cu 80 mg – flacon cu 80 mg
ACID NALIDIXIC Sin: Negram; Neg Gram	50-55 mg/kgc/zi divizat în prize la 6 h p.o.	DA	– tablete 250, 500, 1000 mg – suspensii 250 mg/5 ml – capsule 500 mg
NITROFURANTOIN Sin: Furadantin; Furan; Macrodantin	5-7-8 mg/kgc/zi p.o. divizat în prize la 6 h doza maximă: 400 mg/z durata maximă: 10-14 zile	DA	– capsule 50, 100 mg – suspensie 25 mg/5 ml – macrocristale 50, 100 mg – comprimate enterosolubile 100 mg

Antibiotic/Chimioterapic	Doze/Căi de administrare	Necesită adaptarea dozelor în I.R.	Forme de prezentare
SULFADIAZINE	– nou-născut: 100 mg/kgc/zi p.o. divizat în prize la 12 h – copil: 120-200 mg/kgc/zi p.o. divizat în prize la 6 h	DA	– tablete 500 mg
SULFASOXAZOLE Sin: Gantrisin	120-150 mg/kgc/zi divizat în prize la 4-6 h doza maximă 6 g/zi	DA	– tablete 500 mg – suspensie 500 mg/5 ml
TOBRAMYCIN Sin: Nabcin; Tobrex (injectabil)	– nou-născut im/iv; 2,5 mg/kgc/zi divizat în prize la 8-12-18 h – copil: 2,5 mg/kgc/zi divizat în prize la 8-12 h iv – sau 5-7,5 mg/kgc/zi priza unică în 24 h IV – intrarahidian: 1-2 mg/zi	DA	
TRIMETHOPRIM Sin: Prolaprim; Trimpex	4-6 mg/kgc/zi p.o. divizat în prize la 12 h peste vârsta de 12 ani: 100-200 mg la fiecare 12 h	DA	– tablete 100, 200 mg
AMPHOTERICIN B Sin: Fungizone (injectabil)	0,1-0,25 mg/kgc/zi doza inițială iv 0,5-1 mg/kgc/zi iv doza de întreținere - divizat în prize la 4-6 h	DA	
MANDELAT DE METENAMINĂ (Mandelamina)	– irigații vezicale: 5-15 mg/100 ml 50-75 mg/kgc/zi divizat în prize la 6 h doza inițială: 100 mg/kgc/zi	–	Metenamin (Sicomed România) – comprimate 500 mg

Bibliografie selectivă

1. BENADOR, D. and oths.: *Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis?* Lancet 349: 17, 1997.
2. CIOFU, E.P.; CIOFU, C: *Eențialul în pediatrie*. Ed. Medicală Amaltea Bucureşti, p. 365, 1997.
3. DEBELEAC, L.; POPESCU-DRANDA, M.C.: *Microbiologie*, Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1994.
4. ELDER, J.S.: *Urinary Tract Infections*, Nelson Textbook of Pediatrics. 16th Ed. BEHRMAN, R.E.; KLIEGMAN, R.N..; JENSON, H.B. (edts.) W.B. Saunders Co. 2000, p. 1621.
5. GEORGESCU, A.; *Infecțiile urinare la copil*. Teză de doctorat IMF Bucureşti, 1985.
6. GEORGESCU, A: *Curs pentru studenții anului VI, Fac. de Medicină, 2000.*
7. GONZALES, E.T. Jr; ROTH, D.R.: *Urinary Tract Infections*. In OSKI'S PEDIATRICS-PRINCIPLES AND PRACTICE, 3rd Ed. Julia A. McMillan (Ed. in chief). Lippincott - Williams and Wilkins, p. 1560, 1999.
8. IOMC: *Protocoale de diagnostic şi tratament în pediatrie*, Ed. II, 1999.
9. IORDĂCHESCU, F. (sub red.): Pediatrie, vol. I. Ed. Național, p. 883, 1998.
10. LUM, G.M.: *Urinary Tract Infections*. In „Current Pediatric Diagnosis and Treatment" 14th Ed. Hay; W.W. Jr.; HAYWARD, A.R.; LEVIN, M.J. SONDHEIMER, J.M. (Edts.). Lange Medical Books / Mc Graw-Hill, p. 620, 1999.
11. POPESCU, V.: *Infecțiile tractului urinar*. În „Algoritm diagnostic şi terapeutic în pediatrie" sub red. Valeriu Popescu, Ed. Medicală Amaltea, p. 370, 1999.
12. Red Book 2000 25th Ed. Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics, 2000.
13. RUSHTON, H.G.: *Urinary tract infections in children. Epidemiology, evaluation and management.* Paediatric Clin. North Am. 44: 1133, 1997.
14. STROESCU, V.: *Bazele farmaceutice ale practicii medicale*, Ed. Medicală, Ed. a 6-a, 1999.
15. TRAVIS, L.B.: *Infections of the Urinary Tract.* In „RUDOLPH'S PEDIATRICS" 20th Ed. RUDOLPH, A.M. (Edt.). Appleton and Lange, p. 1388, 1996.

9.4. SINDROMUL HEMOLITIC – UREMIC (S.H.U.)

(A. Georgescu)

Sinonime: Sindrom Gasser, microangiopatia trombotică, sindromul fragmentării eritrocitelor ş.a.

Definiție

SHU (descris în 1955) se caracterizează prin apariția simultană:

– a unei insificiențe renale acute,

– a unei anomalii hemolitice extracorpusculare microangiopatice şi

– a unei purpure trombocitopenice.

Inconstant, se pot asocia: HTA, manifestări neurologice, dureri abdominale, simptome de colită (diaree sanguinolentă ş.a.)

SHU, cea mai frecventă cauză singulară de IRA la copilul mic, are o incidență în creştere (apare o boală sistemică, cu o serie de trăsături comune cu purpura trombotică trombocitopenică).

Etiologie

SHU este un grup heterogen de entități care au acelaşi rezultat final:

Clasic: cel mai frecvent urmează unei gastroenterite provocate de tulpini enterohemoragice de *Escherichia coli* 0157; B(H)7. Sursa este intestinul animalelor domestice, transmiterea făcându-se prin carne insuficient prelucrată termic şi prin lapte nefiert (s-au raportat mici epidemii după ingestia de cidru de mere şi după băi în bazine contaminate). Aceste tulpini de *E. coli* produc verotoxina care, absorbită din intestin, inițiază leziuni ale celulelor endoteliale.

SHU s-a semnalat şi după alte infecții bacteriene cu *Shigella*, *Salmonella, Campylobacter, Streptococcus pneumoniae* (pneumococ), *Bartonella*, alte serotipuri de *E.coli* şi diverse alte endotoxemii precum şi după infecții virale (Coxsackie, ECHO, influenza, varicela, HIV, virusul Epstein – Barr, Arena virusul, descris în Argentina).

S-au descris şi cazuri ereditare (transmise atât autosomal dominant, cât şi recesiv (5), semnificând de fapt o predispoziție genetică.

Se cunosc SHU mediate imunologic (cu nivel scăzut al C3 şi cu activare a complementului pe calea alternativă), care pot fi şi familiale.

S-au descris cazuri secundare LES, sclerodermiei, chimioterapiei, HTA maligne, ciclosporinei A, mitomicinei, unor copolimeri ai pyranului (inductor al interferonului), imunosupresivelor, nefritei de iradiere şi preeclampsiei.

Ocazional s-au raportat cazuri asociate sarcinei, contraceptivelor orale (caracterizate prin microangiopatie arterială), sau insuficienței renale declanşate postpartum.

SHU, a cărui patogenie este neelucidată, apare a fi legat de lezarea primară a celulelor endoteliului arteriolelor şi capilarelor (mai ales renale). Lezarea mecanică a hematiilor (pe măsura trecerii lor prin aceste vase) generează anemia hemolitică microangiopatică, iar consumul excesiv de trombocite determină trombocitopenie. Leziunile glomerulare directe sunt cauza majoră a IRA.

Tabloul clinic

Marea majoritate a cazurilor apar sub vârsta de 4 ani (cca. 80% din total sunt sugari sau copii sub 2-3 ani), debutul peste această vârstă determinând o evoluție mai severă şi un prognostic mai rezervat. Incidența pe sexe este egală.

Debutul este precedat, de regulă, de o gastroenterocolită febrilă (cu dureri abdominale, vărsături, diaree adesea sanguinolentă), mai ales în sezonul estival, sau, mai rar, o infecție respiratorie (episod „gripal").

La 1-5 (până la 10) zile de la acest episod survine debutul brusc (uneori brutal) al SHU cu:

- paloare accentuată (cea mai constantă şi mai izbitoare trăsătură a bolii), hemoliza fiind uneori masivă;
- semne de IRA: oligoanurie, HTA, semne urinare (hematurie, chiar macroscopică, proteinurie), edeme (eventual până la ascită);
- alterarea stării generale, de la confuzie sau somnolență până la letargie şi comă;
- eventual manifestări hemoragice, mai ales cutanate (peteşii, purpură), dar posibile şi gastroindestinale (cca. 20% din cazuri).

Examenul fizic va căuta semne de deshidratare, hepatosplenomegalie (icterul este neobişnuit) şi manifestări neurologice (până la infarct cerebral).

Durata fazei acute este de aproximativ o săptămână (până la reluarea funcției renale pot fi însă, uneori, necesare peste 4 săptămână).

Examene de laborator

a. hemograma:

- seria roşie: anemie severă (hemoglobina de obicei 2-9 g/dl) cu aspect tipic al eritrocitelor pe frotiu: morfologie „bizară": fragmentate, distorsionate, contractate, cu predominanța sferocitelor, schistocitelor, celulelor „crestate" (burr cells) şi a unor eritrocite descrise divers: „în coif" („caschetă"), „coajă de ou", „ciobite", „bătute" etc.). Reticulocitoza relativ importantă confirmă natura hemolitică a anemiei;
- seria albă; leucocitoză (până la 30 000/mmc) cu deplasarea la stânga a F.L.;
- trombocitele sunt reduse numeric (de regulă sub 100 000/mmc, dar excepțional sub 20 000/mmc) la peste 90% din cazuri şi persistă de regulă 1-2 săptămâni. Numărul şi aspectul normal al megakariocitelor medulare confirmă originea periferică a trombocitopeniei (distrucție excesivă).

b. testul Coombs este invariabil negativ, nu se evidențiază defecte enzimatice eritrocitare, haptoglobină serică scăzută, hemoglobină plasmatică crescută, bilirubină indirectă crescută (confirmând hemoliza extracorpusculară).

c. dovezile I.R.A.: retenție azotată, acidoză metabolică, hiperpotasemie, hiponatriemie, hipocalcemie, creşterea fosforului plasmatic ş.a. Severitatea afectării renale variază de la uşoară până la severă.

d. examenul de urină este relativ sărac în contextul IRA brusc instalate: proteinurie (1-2 g/zi), hematurie, eventual cilindri hematici şi granuloşi.

e. complementul seric este, de regulă, normal.

f. examenul fundului de ochi reflectă HTA: stază vasculară şi edem papiloretinian.

g. examenul LCR: date normale, EEG: semne de suferință cerebrală difuză, nespecifică.

h. explorarea coagulării: date nesemnificative.

i. puncția bioptică renală este indicată doar la cazurile cu IRA prelungită (peste două săptămâni) sau la care nu apare trombocitopenia. În celelalte cazuri, trombocitopenia o contraindică.

j. *alte investigații*: lipidele serice moderat crescute, hipoalbuminemie, spasme colice şi defecte tranzitorii de umplere (la clisma baritată). Stenoza intestinală secundară poate fi o sechelă (rară).

Diagnostic pozitiv

Triada caracteristică a SHU este reprezentată de:

- anemie hemolitică microangiopatică;
- tormbocitopenie şi
- insuficiență renală acută (IRA). Apariția bruscă a unei IRA la copilul mic trebuie să evoce întotdeauna SHU.

Aceste manifestări evocatoare apar la un copil cu stare generală alterată, la care anamneza relevă episodul premergător de gastroenterită (în sezonul estival) sau de infecție respiratorie superioară.

Examenele de laborator confirmă diagnosticul (diagnosticul de SHU este relativ uşor în cazurile la care sunt prezente toate manifestările tipice).

Diagnostic diferențial

Se impune mai ales la cazurile cu tablou clinic incomplet şi va avea în vedere:

1. alte cauze de IRA, mai ales acelea care se asociază cu anemie microangiopatică (LES, HTA malignă ş.a.);
2. tromboza bilaterală a venei renale poate fi dificil de diferențiat având comune: gastroenterita premonitorie, semnele de deshidratare, paloarea, anemia hemolitică microangiopatică, trombocitopenia şi IRA. Marcata mărire de volum a rinichilor o poate diferenția de SHU (la nevoie se recurge la angiografie dacă echografia renală Doppler este neconcludentă);
3. uneori G.N.A.P.I. (inclusiv G.N.A.P.S.) pot intra în discuție prin IRA pe care o pot genera;
4. purpura Schönlein - Henoch evocă ocazional SHU;
5. alte anemii hemolitice (corpusculare, congenitale, imune, enzimatice etc.) pot avea unele similitudini, dar se exclud prin absența nefropatiei, a hemoragiilor şi a semnelor neurologice;
6. manifestări hemoragice de altă natură: coagularea diseminată intravasculară (CDI) din şoc, septicemii, endocardite ş.a., poate pune probleme (absența semnelor neurologice ajută, între altele, la diferențiere). Erupții purpurice de diverse cauze pot intra în

discuție: purpura trombotică trombocitopenică (Moschovitz) care însă apare la adolescent şi adult şi nu are manfiestări neurologice, purpura furminans (evoluție supraacută, cu extinderea rapidă a purpurei, cu caracter necrotic, stare de şoc etc.). Leucemiile, mai ales cele promielocitare, pot mima SHU, dar au adenopatie, hepatosplenomegalie şi prezența pe frotiul de sânge periferic a celulelor blastice atipice.

7. invaginația intestinală evocă unele aspecte ale SHU, mai ales când simptomatologia abdominală este dominantă şi când sângerările active provoacă anemie acută;
8. tabloul clinic al comei metabolice impune uneori excluderea altor come (semnele clinico-biologice menționate şi prezența *E. coli* producătoare de verotoxină tranşează diagnosticul).

Forme clinice

Se descriu forme clinice în funcție de gravitate (forme uşoare, în care anemia durează mai puțin de 24 de ore şi forme severe) sau de caracteristici etio-patogenice: forma „clasică" (prototipul descrierii), forme „postinfecțioase" (nu sunt limitate doar la vârstă mică), forme ereditare, forme cu patogenie imună (posibil familiale) şi forme asociate altor boli (cele menționate la capitolul „etiologie").

Complicațiile SHU

Sunt legate mai ales de IRA: acidoză metabolică, hiperpotasemie, hipocalcemie, HTA (encefalopatie hipertensivă), uremie, încărcare circulatorie (insuficiență cardiacă) ş.a.

Alte complicații posibile (extrarenale): anemie severă, sângerări importante, deshidratarea, inanița, infecții, rabdomioliza, colita (melenă, perforații), diabetul zaharat, afectarea SNC (iritabilitate, convulsii, tromboză, comă). Complicațiile care trebuie anticipate (pentru intervenție promptă) sunt: sângerările severe, nevoia de transfuzii repetate şi complicațiile infecțioase.

Tratament

1. Elementul esențial este *dializa peritoneală* (preferată hemodializei datorită „gabaritului" pacientului şi tendinței la sângerare). Dializa trebuie instituită precoce şi repetată frecvent (esențial). Celelalte măsuri terapeutice sunt de ordin suportiv şi vizează în primul rând echilibrul hidroelectrolitic, HTA (monitorizare strictă), convulsiile ş.a. Reducerea aportului de lichide (la 400 ml/m^2 s.c./zi) este o măsură de rutină.

2. Corectarea anemiei cu transfuzii de masă eritrocitară (în anemia severă), uneori repetate (risc de supraîncărcare circulatorie). Folosirea eritropoietinei umane recombinate (E -poietin alfa) poate reduce nevoia de transfuzii. Unul dintre scopurile majore ale transfuziei de masă eritrocitară este prevenirea insuficienței cardiace.

3. Tratamentul anticoagulant este controversat: heparină, fibrinolitice (streptokinază, urokinază, pentru „dezvoltarea" trombilor intrarenali),

inhibitori plachetari (dipiridamol, aspirină) sunt fie contestate, fie insuficient verificate la copil.

4. Alte măsuri terapeutice. S-au propus, fără dovezi convingătoare de eficiență, numeroase măsuri: corticosteroizi, transfuzii de trombocite (necesare uneori), splenectomia, vitamina E, imunoglobina G i.v., plasmă proaspătă înghețată sau plasmafereză (sau ambele), chiar exsanguino-transfuzii. Unii au propus (pentru cazurile cu evoluție nefavorabilă sub tratament convențional) chiar nefrectomia bilaterală, urmată de dializa cronică şi de transplant renal.

Pentru viitor se preconizează globuline hiperimune cu acțiune antitoxică față de verotoxină.

În prezent, fără a exista o terapie unanim acceptată, cele mai mari şanse de a depăşi faza acută a SHU le oferă: atenta îngrijire a IRA şi a manifestărilor hematologice, conjugate cu dializa peritoneală precoce şi frecventă şi cu controlul strict al nutriției, cu controlul riguros al echilibrului hidroelectrolitic şi al HTA.

Educația privind consumul cărnii insuficient pregătite termic sau a produselor nepasteurizate poate reduce incidența SHU.

Evoluție şi prognostic

Prognosticul este bun în formele uşoare, în care vindecarea deplină este regula. În formele severe, mortalitatea este de 2-5% (cifrele diverselor statistici variază: unii estimează o mortalitate de 5% în formele epidemice şi de 10-20% în cele sporadice) iar sechelele sunt menționate la 15-20% dintre cazuri (3-5% dintre ele evoluează către IRC). Cauzele deceselor (în ciuda netei ameliorări aduse de dializă şi transfuzii) rămân IRA şi complicațiile neurologice. Sechelele cunosc fie o evoluție lent progresivă către IRC (cu HTA), fie - mai rar - sechele neurologice (cele mai multe nu vor fi însă permanente).

Factori asociați cu prognostic mai bun sunt:

- vârsta mai mică la debut;
- debutul în lunile de vară;
- episod diareic prodromal de scurtă durată;
- unii factori geografici.

Cu tratamentul actual „agresiv", prompt instituit şi atent urmărit, se consideră că peste 90% dintre copii supraviețuiesc fazei acute, majoritatea acestora recuperându-şi funcția renală normală.

Evoluția durează, în medie 1-2 săptămâni pentru hemoliza recurentă şi trombocitopenie, iar diureza se ameliorează de obicei în cea de a doua săptămână de boală. Cel mai adesea, copiii se vindecă de episodul acut în 2-3 săptămâni (la cei mai mulți, examenele ulterioare nu mai arată nici un semn rezidual de insuficiență renală).

În general, copilul care la un an de la debut are valori normale ale TA şi ale examenului de urină prezintă un grad minim de risc. Cei la care boala evoluează către IRC sunt candidați la transplant renal.

Recurența SHU este foarte rară.

Urmărirea acestor copii se va extinde pe minim 5 ani: în primii 1-2 ani se vor repeta periodic investigațiile pentru funcția renală, urmărirea axându-se apoi pe depistarea HTA.

Bibliografie selectivă

1. BERGSTEIN, J.M.: *Hemolytic-Uremic Syndrome*. NELSON Textbook of Pediatrics 16th Ed. Behrman, R.E.; Kliegman, R.M.; Jenson, H.B. (Edts.) W.B. Saunders Co., p. 1586, 2000.
2. CABRERA, G.R. et al.: *Hemolytic-uremic syndrome associated with invasive Streptococcus pneumoniae infection.* Pediatrics 101:699, 1998.
3. GEORGESCU, A: *Sindromul hemolitic - uremic*. Curs pentru studenți anul VI, Facultatea de Medicină, 2000.
4. HARMON, W.; MANDELL, J.: *Hemolytic - Uremic Syndrome*. PEDIATRIC MEDICINE. 2rd Ed. AVERY, M.E.; FIRST, L.R. (Edts.) Williams and Wilkins., p. 710, 1994.
5. LOUIS, P.T.: *Hemolytic - Uremic Syndrome*. OSKI'S PEDIATRICS: PRINCIPLES AND PRACTICE. 3-rd Ed. Mc.MILLAN, J.A. (Edt. in chief) Lippincott. Williams and Wilkins., p. 2204, 1999.
6. LUM, G.M.: *Hemolytic - Uremic Syndrome*. CURRENT PEDIATRIC DIAGNOSIS TREATMENT. 14th Ed. HAY, W.W. (and oths) Edts. Lange Medical Books/McGraw - Hill. P. 609, 1999.
7. SIEGLER, R.L.: *The hemolytic - uremic syndrome*. Pediatr. Clin Noth Am. 42: 1505, 1995.
8. SIEGLER, R.L.: *Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic - uremic syndrome*. J. Pediatr. 125:511, 1994.
9. TRAVIS, L.B.: *Hemolytic - Uremic Syndrome*. RUDOLPH'S PEDIATRICS 20th Ed. RUDOLPH, A.M. (Edt.). Appleton and Lange, p. 1361, 1996.

9.5. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ (I.R.A.)

(A. Georgescu)

Definiție

I.R.A. = întreruperea brutală a funcției renale, cu incapacitatea de a menține homeostazia organismului.

Etiologie

I.R.A. poate rezulta din perturbarea oricăruia dintre cei patru factori de care depinde excreția renală: fluxul sanguin glomerular, ultrafiltratul glomerular, funcția tubulară și fluxul urinar neobstruat.

1. Cauze la nou-născut:
   a. *renale*: disgenezie renală, tromboza venei renale, uropatii obstructive, accidente renovasculare;
   b. *extrarenale*: deshidratare, hemoragii, șoc, anoxie, cardiopatii congenitale, septicemii, enterocolite necrotice ș.a.

2. Cauze la sugar și copil:
   a. *prerenale* (deprimarea funcției renale datorită scăderii irigației acestuia). Întreruperea filtrării glomerulare survine în:
      - hipovolemie (șoc hipovolemic: deshidratări acute masive, hemoragii, arsuri, hipoproteinemii, sindrom de pierdere de sare ș.a.);
      - hipotensiune: hemoragii, hipotermie, șoc (septicemii, coagulare diseminată intravasculară, traumatisme, intervenții chirurgicale), insuficiență cardiacă, hipotensiune neurogenă (leziuni ale S.N.C., come);
      - hipoxie severă (pneumonii, detresă respiratorie, leziuni aortice, acidoză diabetică ș.a.).
   b. *renale* (afectare renală directă, „intrinsecă"):
      - vasculare: tromboza arterei sau venei renale, vasculite, sindromul hemolitic-uremic, coagularea diseminată intravasculară (șoc septic), hemoragii, necroză corticală renală;
      - glomerulare: glomerulonefrite (G.N.A.P.S., alte G.N.A.P.I.), G.N. rapid progresivă, G.N. membrano-proliferative, G.N. din LES sau din purpura reumatoidă, nefrita ereditară, înecul (în apă dulce) ș.a.
      - tubulare: necroza tubulară acută ischemică sau nefrotoxică (metale grele, solvenți organici, unele chimioterapice și antibiotice ca: meticilină, aminoglicozide, colistin, sulfamide ș.a.); afecțiuni tubulo-interstițiale acute de cauză infecțioasă (pielonefrite acute) sau obstrucții prin precipitare de hemoglobină, mioglobină, cristale de acid uric ș.a.
      - alte afecțiuni: anomalii de dezvoltare: boală chistică, hipoplazia și displazie renală etc.
   c. *postrenale*: obstrucții ale fluxului urinar:
      - malformații congenitale (obstrucția joncțiunii pelviureterale, valve uretrale posterioare, stricturi uretrale, sindromul Eagle-Barrett ș.a.);
      - obstrucții intrinseci (cheaguri de sânge, calculi, ureterocel, tumori ș.a.) sau extrinseci (compresiuni tumorale etc.);
      - alte cauze: vezică neurogenă, reflux vezico-ureteral.

Tablou clinic

Acesta include:

1. simptomatologia bolii declanșatoare (poate domina tabloul clinic).
2. simptomatologia I.R.A.:
   - oligurie (volum urinar sub 400 ml/m^2 suprafață corporală/zi, care este „pecetea" bolii (există însă și I.R.A. cu debit urinar normal, ca în cazul nefrotoxicității aminoglicozidelor);
   - semne de retenție hidrosalină: edeme, congestie circulatorie;
   - HTA;

- paloare (anemie);
- acidoză metabolică (polipnee acidotică).

Complicații

Pot modifica tabloul clinic considerabil: insuficiență cardiacă (supraîncărcare cardiovasculară și edem pulmonar), aritmii (hiperkaliemie), manifestări neurologice (vărsături, modificări de comportament, convulsii, comă), hemoragii digestive (gastrită, ulcer de stres).

Diagnostic

Se bazează pe anamneză, examen clinic și date de laborator.

1. Anamneza poate contribui la precizarea cauzei I.R.A.: manifestări digestive (diaree, vărsături), însoțite de febră, sugerează fie azotemia prerenală (deshidratare), fie un sindrom hemolitic - uremic sau tromboza venei renale; antecedente de infecție faringiană sau cutanată sugerează G.N.A.P.S.; erupțiile evocă purpura reumatoidă sau lupusul (LES). Anamneza va cerceta și eventualele expuneri la substanțe chimice, la medicamente etc.

2. Examenul clinic poate releva formațiuni palpabile în flancuri, sugerând tromboza venei renale, boala chistică, tumori, obstrucții etc.

3. Examenele de laborator evidențiază elementele definitorii ale IRA: oligo-anuria, tulburările hidroelectrolitice și acidobazice (mai ales hiperpotasemia și acidoza metabolică), retenția azotată și a altor cataboliți proteici care impun epurare exclusiv renală (creatinină, uree, acid uric, fosfați, sulfați).

a. examenul de urină: oligoanurie, albuminurie, elemente patologice în sediment, modificări ale osmolarității și excreției de sodiu și uree (o densitate urinară peste 1 020 sugerează o I.R.A. prerenală);
b. hemograma: anemie constant întâlnită (de diluție sau hemolitică), leucocitoză sau leucopenie (LES), trombocitopenie (LES, sindrom hemolitic-uremic);
c. ionograma serică: hiponatriemie (de diluție), hiperkaliemie, hipocalcemie (secundară hiperfosfatemiei), hipermagneziemie;
d. echilibrul acido-bazic: acidoza metabolică, cu scăderea concentrației bicarbonatului seric;
e. retenție azotată: valori crescute ale ureei, creatininei, acidului uric ca și a fosfaților și sulfaților.
f. examene radiologice:
   - radiografie toracică: cardiomegalie, congestie pulmonară, hidrotorax etc.;
   - radiografia renală „simplă": eventual calculi radioopaci, modificarea de volum a rinichilor etc.;
g. prezența eventualei obstrucții impune prealabila investigare în acest sens (radiografii abdominale, echografie renală, pielografii retrograde, tomografie axială computerizată etc.). Confirmarea

obstrucției impune o promptă nefrostomie percutană (urmată, de regulă, de o ameliorare rapidă).

h. examene privind cauza I.R.A:
   - etiologia poststreptococică (anticorpii antistreptococici, scăderea complementului seric);
   - determinări imunologice: anticorpi antinucleari (LES), anticorpi anticitoplasmă neutrofilică (ANCA) ca în granulomatoza Wegener, anticorpi antimembrană bazală (sindrom Goodpasture) ș.a.;
   - puncția bioptică renală (PBR) poate fi uneori necesară în același scop.

În scopul diferențierii cauzelor de I.R.A. se pot folosi și unii coeficienți derivați din datele paraclinice menționate:

Tabelul 1

	I.R.A. prerenală	I.R.A. de cauză renală
Ureea sanguină/creatinina	> 20	< 10
Densitatea urinară	> 1 020	< 1 020
Osmolaritatea urinară	> 500 mOsm/kgc	< 350 mOsm/kgc
Sodiul urinar (mEq/l)	< 20	> 40
Excreția fracțională a sodiului (1)	< 1%	> 3%
Indicele de insuficiență renală (2)	< 1	> 3

(1) Excreția fracțională a sodiului se calculează după formula:

$$\frac{\text{sodiul urinar/sodiul plasmatic}}{\text{creatinina urinară/creatinina plasmatică}} \times 100$$

(2) Indicele de insuficiență renală se calculează după formula:

$$\frac{\text{concentrația urinară a sodiului}}{\text{creatinina urinară/creatinina serică}}$$

(valori între 1 și 3 ale acestui indice sunt nesemnificative).

Tratament

1. I.R.A. de cauză prerenală:
- hipovolemie: înlocuirea rapidă a volumului de lichide pierdute (NaCl 8,9 g‰ i.v. 20 ml/kgc în 30 minute, repetat la nevoie), cu reluarea diurezei în următoarele 2 ore (confirmă etiologia prerenală). Nereluarea diurezei impune reevaluare cazului și luarea în discuție a diureticelor potente.

2. I.R.A. de cauză renală:

a. Diureticele (rol controversat în prevenirea anuriei și rol practic nul în anuria stabilită). La copilul cu oligurie, furosemidul și/sau manitolul sporesc adesea producția de urină (prin modificarea funcției tubulare) ceea ce este benefic (diminuă hipopotasemia și supraîncărcarea de

volum), dar nu înseamnă ameliorarea funcției renale, nici modificarea istoricului natural al bolii care a generat I.R.A.

Furosemidul (F) poate determina un răspuns urinar după mai multe ore: 2 mg/kgc i.v. (ritm 4 mg/minut spre a evita ototoxicitatea), la un copil fără semne de hipovolemie sau care nu a răspuns la expansionarea volumului circulant. Lipsa rezultatului dorit indică o a doua doză de F, de 10 mg/kgc. Dacă nici după această doză nu se reia diureza, se contraindică doze suplimentare de F.

O alternativă la F poate fi *Bumetanide* (0,1 mg/kgc), diuretic asemănător furosemidului, dar cu potență superioară.

Manitolul se poate administra i.v. (0,5-1 g/kgc, în decurs de 30 de minute) în locul furosemidului sau împreună cu acesta (riscul toxicității contraindică repetarea manitolului).

Sporirea fluxului sanguin în corticala renală se poate obține cu *Dopamină* (în absența HTA), asociată terapiei diruetice (2 micrograme/kgc/minut).

b. Restricția de lichide este esențială la copilul la care nu se obține diureza adecvată după rehidratarea i.v. sau după diuretice. Restricția este direct proporțională cu starea de hidratare: copilul cu oligoanurie, dar cu volum intravascular relativ normal va primi doar 400 ml/m^2 s.c./zi (aproximativ cantitatea pierderilor insensibile) plus diureza zilei precedente, dar la copilul cu hipervolemie marcată, restricția va fi aproape totală (se va menține însă o cale de abord venos: pompa de perfuzie cu ritm minim posibil, folosind glucoză 10-30 g%, fără electroliți).

În general (cu excepția copilului hiperhidratat), peirderile extrarenale de lichide (sângerări, pierderi digestive etc.) trebuie înlocuite, în totalitate, cu lichide adecvate.

„Toate aceste situații impun permanenta monitorizare: diureză, apoi de lichide, cantitatea scaunelor, greutate corporală etc.

c. Hiperpotasemia (peste 6 mEq/l): se poate dezvolta rapid în evoluția IRA, generând aritmii severe sau chiar moartea.

Manifestări majore: cele ECG: – cele mai precoce: unda T înaltă și ascuțită, urmată apoi de deprimarea segmentului ST, alungirea PR, lărgirea complexelor ventriculare, eventual fibrilație ventriculară și oprirea cordului.

În I.R.A. se inițiază măsurile de diminuare a hiperpotasemiei de la valori ale acesteia de peste 5,5 mEq (mOsm)/l: interdicția alimentelor, lichidelor și medicamentelor care conțin potasiu; toate soluțiile administrate parenteral vor conține glucoză concentrată (diminuă rata acumulării potasiului); răşini schimbătoare de ioni (Kayexalate: sodium polistiren sulfonat: 1 g/kgc per oral sau în clismă). Rezultate optime dă administrarea orală (doza calculată se suspendă în sorbitol 70% 2 ml/kgc). La nevoie se repetă administrarea la fiecare două ore (se va avea în vedere riscul supraîncărcării cu sodiu).

Dacă potasemia depăşeşte 7 mEq/l, la Kayexalate se va asocia de urgență în ordine:

- gluconat de calciu 10% 0,5 ml/kgc i.v. (în cca. 10 minute), cu monitorizarea atentă a ritmului cardiac (scăderea acestuia cu 20 bătăi/minut impune sistarea perfuziei până la revenirea ritmului inițial);
- bicarbonat de sodiu sol. 84 g‰ 2,5-3 mEq/kgc i.v. (posibile efecte adverse: expansiune de volum, HTA, tetanie);
- glucoză soluție 50% (1 ml/kgc, i.v.) cu insulină ordinară (1 ui/5 g glucoză) în decurs de 30-60 minute (cu monitorizarea atentă a glicemiei);
- agoniști ai receptorilor beta-adrenergici (ca aerosoli).

Toate aceste măsuri au efect de câteva ore. Hiperkaliemia persistentă, în ciuda acestor măsuri, impune dializa peritoneală sau hemodializa.

d. Acidoza moderată este comună în I.R.A. (inadecvată excreție a H^+ și amoniului), dar ea necesită rareori tratament.

Acidoza severă (pH sub 7,15, bicarbonat seric sub 8 mEq/l) impune corectarea i.v. parțială (urmărind aducerea pH-ului arterial la ≥ 7,20, ceea ce corespunde la cca. 12 mEq/l bicarbonat seric). Cantitatea de bicarbonat necesară acestui scop se calculează astfel:

[G(kg) x 0,3] x [12 – valoarea bicarbonatului seric în mEq/l].

Corecția totală se va încerca apoi prin administrarea orală de bicarbonat sau de citrat de sodiu, însă numai după normalizarea în ser a valorilor calciului și fosforului (altfel există riscul declanșării crizelor de tetanie).

e. Hipocalcemia se tratează prin scăderea nivelului seric al fosforului. În absența tetaniei, nu se administrează calciu i.v. (ceea ce ar implica riscul de a aduce produsul calciu x fosfor seric la peste 70 mg/dl, valoare de la care sărurile de calciu se depozitează în țesuturi), ci per oral, cu un carbonat de calciu antiacid (leagă fosforul și crește excreția renală a acestuia).

f. Hiponatriemia de diluție implică riscul (la valori serice < 120 mEq/l) edemului cerebral acut și al hemoragiei cerebrale. În I.R.A. fără deshidratare, esențială este restricția de apă.

Când natriemia scade sub 120 mEq/l, se va urmări aducerea sa la ≥ 125 mEq/, administrând i.v. NaCl hiperton (3 g%) după formula:

0,6 x G (kg) x (125 – valoarea Na^+ în mEq/l) = mEq NaCl necesari

Soluția hipertonă de NaCl implică riscuri: expansiune de volum, HTA, insuficiență cardiacă, acestea impunând dializa.

g. Hemoragiile digestive pot fi prevenite cu antiacide pe bază de carbonat de calciu sau cu Cimetidină i.v. (5-10 mg/kgc/12 ore).

h. Hipertensiunea arterială (HTA) impune o strictă restricție a aportului de apă și sodiu. HTA simptomatică, severă necesită:

- Diazoxide: 1-3 mg/kgc (doza maximă 150 mg) i.v. rapid (în maximum 10 secunde), TA scăzând de regulă în 10-20 de minute.

Dacă scăderea TA este nesatisfăcătoare, se repetă doza după 30 minute.

– Nifedipin este o alternativă (per os: 0,25 - 0,50 mg/kgc).

Crizele hipertensive necesită nitroprusiat de sodiu în perfuzie i.v.

Pentru HTA mai puțin severă sunt de obicei eficiente: controlul expansiunii lichidului extracelular (restricția de sodiu și de apă, furosemid) și folosirea betablocanților (propranolol 1-3 mg/kgc/12 ore p.o.) și a vasodilatatoarelor (Apresoline: 0,5-1,5 mg/kgc/6 ore i.v. sau Minoxidil 0,1-0,5 mg/kgc/12 ore p.o.).

i. Convulsiile. În măsura posibilităților, tratamentul va viza cauza precipitantă (boala primară, de exemplu LES, hiponatriemia sau „intoxicația cu apă", hipocalcemia, HTA, hemoragii cerebrale sau starea uremică în sine).

Diazepamul este cel mai eficient (risc de acumulare a produșilor săi de metabolism).

j. Anemia este de obicei ușoară sau moderată (hemoglobina 9-10 g/dl), prin hemodiluție și (în afara hemolizei sau hemoragiei) nu necesită transfuzii. Transfuziile devin indicate și la copiii cu I.R.A. prelungită, la care hemoglobina scade sub 7 g/dl (riscurile transfuziilor la copilul cu hipervolemie: HTA, insuficiență cardiacă, edem pulmonar). De aceea se recomandă fie transfuzii în ritm lent (4-6 ore) de sânge proaspăt (cantitate mai mică de potasiu), fie masă eritrocitară (10 ml/kgc).

k. Dieta. La copiii cu o stare bună de nutriție, care dezvoltă brusc I.R.A., dieta va permite inițial doar glucide și lipide, cu restricție adecvată de sodiu, apă și potasiu.

Prelungirea I.R.A. peste trei zile impune reconsiderarea dietei în sensul:

– administrarea i.v. de aminoacizi esențiali, adaos de fructoză sau glucoză hipertonă, aport adecvat de vitamine parenteral.

l. Dializa devine indicată în diverse combinații ale următoarelor manifestări: acidoză, hiperpotasemie, manifestări neurologice, HTA, supraîncărcare circulatorie, insuficiență cardiacă (complicații ale uremiei care întunecă prognosticul sunt: hemoragiile, pericardita și manifestările din partea SNC). Riscul apariției acestora este mai strâns corelat cu nivelul ureei sanguine decât cu cel al creatininei. Deși este preferată hemodializa, opțiunea poate fi impusă uneori de accesibilitatea metodei (hemodializa sau dializa peritoneală). Între complicațiile dializei se numără:

– la dializa peritoneală: peritonita, depleția de volum și diverse complicații tehnice (scurgeri ale dializatului, stânjenirea respirației datorită lichidului de dializă intraabdominal);

– la hemodializă: instabilitate hemodinamică, riscurile heparinoterapiei ș.a.

Evoluție

Evoluția I.R.A. depinde de cauză.

– Perioada de oligoanurie durează cca. zece zile. Persistența sa peste trei săptămâni face foarte puțin probabilă necroza tubulară acută, pledând pentru alte cauze: leziuni vasculare, necroză corticală (ischemie severă), glomerulonefrite, obstrucție ș.a.

– Faza de reluare a diurezei poate ajunge până la poliurie cu urină izostenurică (sodiu: 80-150 mEq/l). În faza de recuperare semnele și simptomele dispar rapid, dar poliuria poate dura zile sau săptămâni. Anomaliile urinare dispar de obicei complet în câteva luni.

La cazurile la care nu survine recuperarea se impun dializa cronică și, eventual, transplantul renal.

Prognostic

Prognosticul funcției renale depinde de factorul declanșant al I.R.A. În general, recuperarea funcției este mai probabilă după I.R.A. de cauze prerenale, în sindromul hemolitic – uremic, necroza tubulară acută, nefrita acută interstițială sau nefropatia cu acid uric.

Recuperarea este neobișnuită în I.R.A. din cele mai multe tipuri de glomerulonefrite (G.N.) rapid progresive, tromboza bilaterală a venelor renale sau necroza corticală bilaterală.

Inițierea precoce a dializei a ameliorat semnificativ supraviețuirea copiilor cu I.R.A.

Bibliografie selectivă

1. BERGSTEIN, J.M.: *Acute Renal Failure*. In „NELSON Textbook of Pediatrics", 16th Ed. (Edts: Behman, R.E.; KLIEGMAN, R.M.; JENSON, H.B.), W.B. Saunders Co., 1605, 2000.
2. BRATER, D.C.: *Diuretic teraphy,* N. Engl. J. Med., 339: 387, 1998.
3. CHAN, J.C.M. and oths.: *Acute Renal Failure*. In Edelmann, C.M. (Edt.) „Pediatric Kidney Disease". Boston, Little Brown Co., p. 1923, 1992.
4. CIOFU, E.P.; CIOFU, C.: *Esențialul în pediatrie*, Ed. Medicală Amaltea, București, 1997.
5. CUTHBERSON, B.H.: *Dopamine in oliguria*, Brit. Med. J. 314: 690, 1997.
6. LUM, G.M.: *Acute Renal Failure*. In „Current Pediatric Diagnosis and Treatment", 14th Ed., Edts.: HAY, W.W.; HAYWARD, A.R.
7. LEVIN, M.J., SONDHEIMER, J.M.: Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, p. 610, 1999.
8. MINDELL, J.A.; CHERTOW, G.M.: *A practical approach to acute renal failure*, Med. Clin. North Am. 81_731, 1997.
9. POPESCU, V.; ARION, C.V., DRAGOMIR, D.: *Insuficiența renală acută*. În „Tratat de pediatrie" vol. III (sub redacția POPESCU, V.) Ed. Medicală, București, p. 351, 1985.

10. STROESCU, V.: *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Ed. a VI-a, Ed. Medicală, 1999.
11. THADHANI, R.; PASCUAL, M.; BONVENTRE, J.V.: *Acute renal failure* N. Engl. J. Med. 334: 1448, 1996.
12. TRAVIS, L.B.: *Acute Renal Failure.* In „Rudolph Pediatrics" 20th Ed. Rudolph, A.M. (Edt.) Appleton and Lange, p. 1340, 1996.

9.6. TROMBOZA VENEI RENALE (T.V.R.)

(A. Georgescu)

Epidemiologie

La nou-născut şi sugar, T.V.R. poate fi o complicaţie bruscă a septicemiei sau deshidratării. S-au mai notat (rareori) la copilul mamei diabetice şi asociat cu asfixia, şocul, cateterizarea venei ombilicale.

La copilul mai mare şi la adolescent, T.V.R. apare mai rar: fie fără nici un factor predispozant aparent, fie după traumatisme, în sindromul nefrotic (el poate fi atât cauza, cât şi rezultat al T.V.R.), cel mai adesea în nefropatia membranoasă, în cardiopatii congenitale cianogene, la copii cu stări de hipercoagulabilitate moştenite sau la copiii la care se folosesc substanţe de contrast pentru angiografie.

Tablou clinic

– La *nou-născut*, T.V.R. se prezintă de obicei cu brusca dezvoltare a unei formaţiuni tumorale abdominale. Dacă tromboza este bilaterală, poate fi prezentă oliguria (în T.V.R. unilaterală, diureza poate fi normală).

– La *sugar*, T.V.R. este anunţată de regulă de hematurie macroscopică, cu debut brusc, însoţită de prezenţa unei formaţiuni tumorale, palpabilă în flancuri, uni- sau bilaterală.

– La *copilul mai mare*, debutul este în general marcat de hematurie macroscopică, asociată cu dureri în flancuri (uneori şi cu o formaţiune palpabilă).

Mai frecvent unilaterală, T.V.R. duce la IRA când este bilaterală.

Diagnostic

Este sugerat de apariţia hematuriei şi a formaţiunii palpabile în flancuri, la un copil aflat într-una dintre situaţiile care predispun la T.V.R.

Nu există nici un test de laborator care, singur, să poată pune diagnosticul de T.V.R. În acest sens vor contribui:

– prezenţa (la cei mai mulţi copii) a unei anemii hemolitice microangiopatice şi a trombocitopeniei (mai ales la nou-născut);

– examenul de urină: hematurie de regulă prezentă, proteinurie mai puţin constantă, diagnosticul fiind confirmat de ultrasonografie şi de studii Doppler (mărirea considerabilă de volum, cu funcţie absentă sau minimă a rinichiului respectiv, lucru evidenţiat de studii radionucleare). Venografia cavei inferioare poate fi necesară, dar - în general - studiile cu substanţă de contrast se vor evita, spre a reduce riscul unor lezări vasculare suplimentare.

Diagnostic diferenţial

Vizează mai ales:

- alte cauze de hematurie (în primul rând sindromul hemolitic - uremic: SHU);
- alte cauze de mărire de volum a rinichiului (hidronefroza, boala chistică, tumora Wilms, abces, hematom etc.).

Tratament

- în T.V.R. unilaterală, tratamentul este de susţinere: corectarea perturbărilor hidroelectrolitice, tratarea infecţiei, tratament cu anticoagulante (heparină), contestat de unii autori (alţii consideră heparina tratamentul de elecţie la nou-născut şi copilul mai mare). La nou-născut, heparina şi tratamentul bolii de fond sunt adesea singurele măsuri necesare (4).
- T.V.R. bilaterală duce frecvent la IRC, fapt care pune în discuţie trombectomia sau folosirea sistemică a fibrinoliticelor.

Tendinţa la recidivă şi embolizare face ca unii să indice anticoagulante pe termen lung. În cazurile cu G.N. membranoasă subiacentă (suspectată clinic) este indicată P.B.R.

Evoluţie şi prognostic

- la nou-născut: rata mortalităţii depinde de cauza subiacentă. În tromboza unilaterală, prognosticul funcţiei renale este bun;
- la sugar, rinichiul complet trombozat poate suferi o atrofie progresivă, ducând în final la un rinichi mic, cicatricial. Nefrectomia nu trebuie efectuată în faza acută, ea indicându-se doar în cazul apariţiei HTA severe sau a infecţiei cronice;
- la copilul mai mare, rinichiul afectat îşi poate recupera funcţia, mai ales dacă tromboza a fost asociată cu sindromul nefrotic sau cu o cardiopatie congenitală cianogenă.

T.V.R. rareori poate recidiva la acelaşi rinichi sau poate apărea la celălalt rinichi (chiar la distanţă de ani de primul episod de T.V.R.).

O altă complicaţie posibilă este extensia în vena cavă, cu posibilă embolie pulmonară.

Bibliografie selectivă

1. BERGSTEIN, J.M.: NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS, 16th Ed. BEHRMAN, R.E.; KLIEGMAN, R.M.; JENSON, H.B. (Edts.). W.B. Saunders Co., p. 1588, 2000.
2. HILL, L.L.: *Renal Venous Thrombosis.* OSKI'S pediatrics. Principles and practice. 3rd Ed. McMILLAN, J.A. (Edt. in chief). Lippincott, Williams and Wilkins., p. 1627, 1999.
3. KOTHARI, S.S., et al.: *Thrombolytic therapy in infants and children.* Am Heart J.; 127-651, 1994.

4. LUM, G.M.: *Renal Vein Thrombosis.* CURRENT PEDIATRIC DIAGNOSS AND TREATMENT. 14th Ed. HAY, W.W. et al. (Edts.). Lange Medical Books/MC Graw - Hill, p. 608.
5. MOCAN, H. et al.: *Renal Venous Thrombosis in infancy. Long - term follow - up.* Pediatr. nephrol. 5:45, 1991.

9.7. BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ

(A. Georgescu)

Există două forme de boală polichistică renală (B.P.R.):

– ***B.P.R. infantilă***, transmisă autosomal recesiv, rară (defectul situat pe cromozomul 6), diagnosticată adesea după vârsta de sugar, asociază rinichi chistici, măriți de volum, cu malformații chistice în multe alte organe, mai ales în ficat;

– ***B.P.R. adultă***, transmisă autosomal dominant, cauză frecventă de IR terminală la adult, dar întâlnită (foarte rar) şi la copil.

1. În ***forma autosomal-recesivă* (infantilă)**, rinichii sunt mult măriți de volum, cu nenumărate chisturi (de fapt dilatații ale canalelor colectoare).

Clinic, se palpează (de la naştere) formațiuni tumorale în flancuri, bilateral. Oligohidramniosul, adesea asociat, poate genera faciesul Potter (nas turtit, pliuri epicantice, bărbie teşită, urechi jos implantate şi anomalii ale scheletului), precum şi hipoplazie pulmonară (cu distres respirator neonatal şi pneumotorax spontan). Prezența pneumotoraxului spontan la nou-născut impune echografia renală, fiind frecvent asociate malformații renale.

În B.P.R. infantilă sunt comune hematuria (macroscopică sau microscopică) şi HTA, care poate fi severă. Funcția renală este normală sau diminuată, în funcție de severitatea malformației renale. La copilul de peste un an, boala se poate prezenta ca o stare asemănătoare diabetului insipid nefrogen, cu IRA sau cu HTA.

Diagnosticul, sugerat de elementele clinice, se bazează pe echografie (rinichi uniform ecogeni, mult măriți de volum) care însă uneori nu evidențiază chisturile (se indică pielografia i.v. care evidențiază canalele în „spiță de roată"). În cazurile neclare se efectuează biopsia chirurgicală deschisă a ficatului şi a rinichiului drept, confirmându-se diagnosticul şi permițând sfatul genetic.

Diagnosticul diferențial vizează alte cauze de mărire bilaterală de volum a rinichilor: displazie multichistică, hidronefroză, tumoră Wilms, TVR ş.a.

Tratamentul este de susținere: îngrijirea atentă a HTA asociate.

Prognosticul. Copiii cu afectare renală severă pot deceda în perioada neonatală prin insuficiență pulmonară sau renală. Cei ce supraviețuiesc pot dezvolta IRA după mai mulți ani (la aceştia se au în vedere dializa şi transplantul renal).

Când severitatea leziunilor hepatice o depăşeşte pe cea a leziunilor renale, entitatea se va numi „fibroză hepatică congenitală". În ea, ciroza poate duce la hipertensiune portală, cu prognostic rezervat.

2. ***Forma autosomal - dominantă (adultă)*** se manifestă de obicei în decada a 4-a sau a 5-a de viață cu hematurie (macroscopică sau microscopică), dureri în flancuri (eventual şi formațiuni palpabile) şi HTA. Rinichii sunt măriți de volum, cu chisturi atât în corticală, cât şi în medulară. Anomaliile asociate includ chisturile hepatice şi leziuni ale altor organe (defecte valvulare cardiace, anevrisme cerebrale, care pot duce la hemoragii intracerebrale).

Copiii cu această formă au acelaşi tablou clinic. Diagnosticul se bazează pe echografie (aceasta, împreună cu teste bazate pe ADN permit şi diagnosticarea prenatală), pielografie i.v., eventual pe tomografie computerizată. Uneori, poate fi necesară biopsia renală chirurgicală pentru confirmarea diagnosticului.

Diagnosticul diferențial vizează scleroza tuberoasă (care asociază chisturi renale) şi boala Hippel-Lindau.

Tratamentul este de susținere.

Insuficiența renală terminală se dezvoltă de obicei în decada a 6-a a 7-a de viață, dar s-a raportat şi la vârsta pediatrică.

Bibliografie selectivă

1. BERGSTEIN, H.M.: *Polycystic Kidney Disease.* In NELSON TEXT-BOOK OF PEDIATRICS. 16th Ed. BEHRMAN, R.E. et al. (Edts.). W.B. Saunders Co., p. 1588, 2000.
2. GABOW, P.A.: *Autosomal dominant polycystic kidney disease.* N. Engl. J. Med.; 329-332, 1993.
3. KISSANE, J.M.: *Renal cysts in pediatric patients.* Pediatr. Nephrol.; 4:69, 1990.
4. LUM, G.M.: *Polycystic Kidney Disease.* In CURRENT DIAGNOSIS AND TREATMENT IN PEDIATRICS. HAY, W.W. Jr. et. al. (Edts.), 14th Ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill, p. 603, 1999.
5. ROY, S. et al.: *Autosomal recessive polycystic kidney disease. Long-term outcome of neonatal survivors.* Pediatr. Nephrol. 11:302, 1997.

9.8. NECROZA CORTICALĂ RENALĂ

(A. Georgescu)

Necroza corticală renală (N.C.R.), frecvent şi medulară, poate fi rezultatul final al mai multor afecțiuni renale.

Afectând de regulă ambii rinichi, N.C.R. poate fi parcelară sau difuză (implicând întreaga corticală).

Etiologie

- la nou-născut apare asociată cu deshidratarea, asfixia, şpcul, CDI, septicemia, T.V.R., cardiopatii congenitale severe ş.a.;

– dincolo de perioada neonatală apare cel mai frecvent în SHU.

Porțiunile afectate ae corticalei renale apar infarctizate, cu congestia glomerulilor, tromboză a arteriolelor și necroză a tubilor, tabloul apărând când se asociază leziuni ale celulelor endoteliale cu diminuarea fluxului sanguin în corticala renală.

Tablou clinic

N.C.R. se prezintă ca o IRA (apărută la sugari cu factorii predispozanți enumerați): oligoanurie, proteinurie moderată și prezența câtorva celule în sedimentul urinar, uneori hematurie, ocazional chiar macroscopică. Rinichii sunt adesea măriți de volum.

Diagnostic

Este sugerat de anurie și de afectarea renală (inclusiv HTA), se bazează pe echografia renală (care-i prezintă drept măriți de volum, neobstruați) și pe nefrograma izotopică (aceasta evidențiază fluxul sanguin renal absent sau foarte redus și o funcție pe măsură).

Diagnosticul diferențial include celelalte cauze de IRA.

Laboratorul evidențiază retenție azotată. Rinichii apar slab vizualizați la pielografia i.v. sau la studiile radionucleare.

Tratament

Este de susținere: corectarea deshidratării, a asfixiei, a șocului și tratarea septicemiei.

Evoluție și prognostic

După câteva zile apare o perioadă de poliurie și pierdere de sodiu.

Prognosticul depinde de cantitatea de corticală renală rămasă indemnă, de boala asociată și de extensia procesului de CDI. Sechelele tardive pot duce la insuficiență renală (prognosticul este mai rezervat dacă anuria a persistat mai mult de patru zile).

Bibliografie selectivă

1. BERGSTEIN, J.M.: *Cortical Necrosis*. NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS. 16th Ed. BEHRMAN, R.E. et. al (Edts.). W.B. Saunders Co., p. 1604, 2000.
2. CHEVALIER, R.L. et. al: *Prognostic factors in neonatal acute renal failure*. Pediatrics 74:265, 1984.
3. HARMON, W., MANDELL, J.: *Renal Cortical and Medullary Necrosis*. PEDIATRIC MEDICINE. 2-nd. AVERY, M.E.; FIRST, L.R. (Edts.). Williams and Wilkins, p. 707, 1994.
4. LERNER, G.R. et. al.: *Renal cortical and renal medullary necrosis in the first 3 months of life*. Pediatr. Nephrol. 6:516, 1992.

9.9. HEMATURIA – CAUZE

(A. Georgescu)

Vezi tabelul 2 de la p. 429.

9.10. NEFROBLASTOMUL (TUMORA WILMS) (M. Craiu)

Introducere

Nefroblastomul (NF) reprezintă cea de-a doua tumoră solidă ca frecvență, dintre cele localizate în afara SNC, după neuroblastom (NB). Își are originea din celulele blastemului metanefric. NF reprezintă cea mai frecventă tumoră renală și apare în 6-7% din cazurile de neoplasm pediatric. Incidența este de 7,8 cazuri la 1 000 000 copii cu vârstă sub 15 ani. Tumora este rareori descrisă la sugarul sub 6 luni sau la adolescent. Cel mai des este diagnosticat între 2 și 3 ani, peste 90% din cazuri fiind descrise la copii cu vârsta sub 7 ani. Este la fel de frecvent la băieți și fete.

Etiologie

Unele cazuri de NF prezintă și anomalii congenitale ale aparatului urogenital (în 5% din cazuri), cum ar fi: hipospadias, epispadias, criptorhidism, rinichi unic, în potcoavă sau polichistic, rinichi fuzați, dublicație ureterală.

Anumite sindroame genetice se asociază cu incidență crescută a NF. Pacienții cu sindrom Beckwith-Wiedeman, care este un sindrom de creștere tisulară exagerată cu hemihipertrofie + macroglosie + omfalocel, asociază tumori solide: NF (cel mai frecvent), hepatoblastom sau NB. Există NF transmis ereditar, autosomal dominant, de obicei sub formă de tumoră renală bilaterală [1].

Sunt descrise deleții a două locusuri de pe cromozomul 11, unde există gene cu rol de supresie tumorală (la 33% din cazurile de NF):

- Deleție la nivelul cromozomului 11 pe brațul scurt (11p13), unde există în mod normal gena WT1, care are rol în controlul transcripției genelor. Această deleție este asociată cu două sindroame rare: sindrom Denys - Drash = anomalii genitale + nefropatie (de obicei sindrom nefrotic) + NF și sindrom WAGR = tumoră **W**ilms + **A**niridie + malformații genitale + Retard mental [2].
- Deleție la nivelul cromozomului 11 pe brațul scurt (11p15), asociată cu sindrom Beckwith - Wiedeman.

Aspecte clinice

La momentul diagnosticului, simptomatologia este polimorfă, cel mai adesea în prim plan aflându-se existența unei tumori nedureroase cu localizare abdominală sau în flanc (70-85% din cazuri). În cazul unor traumatisme abdominale minore, tumora se poate rupe și copilul este adus de familie într-un serviciu de urgențe pediatrice cu semne de abdomen acut [3]. Tumora are anumite caracteristici, care permit, chiar și în etapa clinică, un diagnostic diferențial cu NB cu localizare abdominală: tumora este de consistență mai crescută decât NB, are suprafața netedă (și nu boselată ca NB), are extensie pe verticală, fără a depăși, de obicei linia mediană (spre deosebire de NB ce evoluează extensiv, trecând deseori linia mediană).

Alte manifestări descrise frecvent sunt: durerile abdominale (40% din cazuri), hipertensiune prin hipersecreție de renină (25 - 30% din cazuri), fatigabilitate intensă prin anemie, la copiii cu hematurie persistentă sau la cei cu IRC prin afectare bilaterală.

Mai sunt descrise: grețuri, vărsături, diaree, scădere ponderală, febră. Unii copii au manifestări legate de fenomene paraneoplazice de tip secretor: poliglobulie, prin hipersecreție de eritropoietină, diateză hemoragică similară cu boala von Willebrand, hipercalcemie (cu valori de până la 17 mg/dl).

Unii copii au în prim plan manifestări cardiace: cardiomiopatie hipertensivă, obstrucție de venă cavă inferioară sau decelarea unor tumori cardiace, cu localizare în atriul drept (se descrie extensia tumorii pe cale endoluminală, prin vena cavă inferioară, sub formă pediculată de la nivel renal până în cord) [4].

Investigații

Imagistică

Ecografia abdominală pune în evidență tumora abdominală și o localizează la nivel renal. Pentru detalii topografice este utilă efectuarea unei examinări CT sau RMN. Examenele radiologice au următoarele obiective:

- Să documenteze prezența sau absența metastazelor pulmonare
- Să obiectiveze existența tumorii intrarenale, prin urografie (unde avem imagine de rinichi mut urografic, pe partea tumorii, altele se remarcă deplasarea contralaterală și distorsionarea arborelui pielocaliceal de către o formațiune tumorală, care este situată de regulă, la unul din polii renali). Este utilă și punerea în evidență a unui rinichi colateral normal.
- Să arate existența unei vene cave inferioare care nu este obstruată

Rareori este necesară efectuarea unei irigografii în cazul în care localizare tumorii nu este bine precizată

Explorări biochimice și hematologice

Hemograma poate arăta modificări ale seriei eritrocitare, anemie hipocromă prin hematurie trenantă, sau policitemie, în cazurile cu hipersecreție de eritropoietină. Se dozează din urina de 24 ore catecolamine urinari pentru a exclude un NB.

Diagnostic diferențial

Vezi capitolul neuroblasom. Se vor exclude toate celelalte cauze de masă tumorală abdominală la copil.

Evoluție

Evoluția copiilor cu NF depinde în special de stadiul de dezvoltare a procesului malign la momentul diagnosticului.

Tabelul 1. Stadializarea tumorii Wilms [5].

STADIUL	PARTICULARITĂȚI
I	Tumoră limitată strict la rinichi, rezecată complet, fără semne de invazie transcapsulară renală. Tumora este rezecată intactă, fără a se rupe intraoperator - fără contaminare locală operatorie
II	Tumoră ce se extinde transcapsular în grăsimea perirenală, dar care a fost rezecată complet. Poate exista o minimă contaminare în cursul operației, prin ruperea tumorii în flanc.
III	Tumoră reziduală limitată la abdomen, prin extensie locală nonhematogenă. Poate exista însămânțarea peritoneală intraoperatorie
IV	Diseminarea hematogenă a tumorii în ficat, plămâni, os, SNC, ganglioni limfatici la distanță, în afara abdomenului
V	Tumoră renală bilaterală la momentul diagnosticului

Un element extrem de important al prognosticului îl constituie tipul histologic al tumorii; există aspecte denumite generic ca „histologie favorabilă" și „histologie nefavorabilă". În prima grupă (histologie favorabilă) sunt incluse acele cazuri cu histologie tipică trifazică (celule blastemale, celule stromale și celule epiteliale): tumora are celule în diverse stadii de dezvoltare; celulele blastemului metanefric domină tabloul histologic, având aspect fuziform, hipercromatice, dispuse în cercuri și înconjurate de stromă nediferențiată. Acestea pot lua aspectul unor glomeruli primitivi sau a unor tubi renali rudimentari. Originea mezenchimală a tumorii este sugerată de posibila prezență intratumorală a unor „noduli" de țesut cartilaginos, muscular sau adipos.

Histologia nefavorabilă este descrisă în 10% din cazuri. Apar aspecte diverse: celule anaplazice, celule sarcomatoase, celule clare sau cu aspect hialin (foarte rar). Alte elemente de prognostic favorabil sunt: tumoră cu o greutate sub 250 grame la diagnostic, copil cu vârsta sub 1 an.

Datele din literatură sugerează că peste 85% din copiii cu NF se vindecă [6].

Tratament

Rolul cel mai important în tratamentul NF îl joacă chirurgia. Rezecția totală a tumorii, fără reziduu microscopic, face inutilă iradierea regiunii respective.

Dintre citostaticele care și-au dovedit utilitatea în tratamentul NF sunt: vincristina, dactinomicina și doxorubicina. Acestea sunt folosite astfel: în stadiile I și II, cu histologie favorabilă, se folosesc doar vincristina și dactinomicina. În stadiul III se adaugă și al 3-lea citostatic (doxorubicina),

ca şi radioterapia la nivelul patului tumoral. În stadiul IV se aplică aceeaşi schemă ca la III, dar se iradiază abdomenul şi toracele, în totalitate. La copiii care au aspecte histologice nefavorabile se poate adăuga şi cel de al 4-lea citostatic: ciclofosfamida [6].

Printre complicaţiile citate, pe termen lung, în primul plan par a fi cele legate de iradiere: lipsa dezvoltării trunchiului, leziuni ale coloanei cu scolioză, pneumonie de iradiere, nefrită de iradiere, hepatopatie de iradiere. Unii copii dezvoltă la mare distanţă în timp tumori solide în zonele care au fost iradiate: cancer tiroidian, cancer mamar, sarcoame.

Bibliografie selectivă

1. MATSUNAGA E.: *Genetics of Wilm's tumor*, Hum Genet, 57: 231, 1981
2. YUNIS J.J., RAMSAY N.K.C.: *Familial occurrence of the aniridia Wilms' tumor syndrome with children*, 11 p. 13-14.1, J. Pediatr., 96: 1027, 1980.
3. PAULINO A.C.: *Current issues in the diagnosis and management of Wilms' tumor*, Oncology, 10: 1553-1571, 1996.
4. DIAMOND C.A.: *Wilms Tumor*, în Rudolph's Fundamentals of Pediatrics, Cap. 15., Oncology, sub redacţia Rudolph A.M. şi Kamei R.K. ediţia a II-a, pag. 501-502, 1998.
5. FERNANDES E.T.: *Wilms tumor in children*, Int Pediatrics, 7: 303, 1992.
6. TOURNADE M.F. et. al: *Results of the 6th International Society of Pediatric Oncology Wilms'Tumor Trial and Study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms'tumor*, J. Clin. Oncol. 11:1014, 1993

9.11. VALORI URINARE NORMALE (A. Georgescu)

UNITĂŢILE SISTEMULUI INTERNAŢIONAL

Factorul	Prefixul	Simbolul
10^6	MEGA	M
10^3	KILO	k
10^2	HECTO	h
10^1	DECA	da
10^{-1}	DECI	c
10^{-2}	CENTI	d
10^{-3}	MILI	m
10^{-6}	MICRO	μ
10^{-9}	NANO	η
10^{-12}	PICO	p
10^{-15}	FEMTO	f

EXAMEN SUMAR DE URINĂ

- *VOLUM/24 ORE*:
  - nou-născut: 50-300 ml
  - sugar: 350-550 ml
  - copil: 500-1 000 ml
  - adolescent: 700-1 400 ml
  - adult: – B: 800 - 1 800 ml
    – F: 600 - 1 600 ml

(variază cu aportul de lichide ş.a.)

- *DENSITATE*
  - adult: 1 002 - 1 030 (după restricţie de lichide de 12 ore: > 1 025). Urina/24 ore: 1 015 - 1 025.
- *CELULE*: - HEMATII: 0-2/ câmpul microscopic (h.p.f.)
  - LEUCOCITE: - B: 0-3/câmp (h.p.f.)
    - F şi copii: 0-5/câmp (h.p.f.)
  - EPITELII: rare (mai frecvente la nou-născut).
  - BACTERII: urina
    - necentrifugată: nici una pe câmpul obiectivului cu imersie
    - centrifugată: < 20/câmp (h.p.f.)
  - CILINDRI:
    - ocazional hialini (0-1/câmp: h.p.f.).
      (NU se găsesc alţi cilindri)
  - CORPI CETONICI (calitativ) absenţi
  - HEMORAGII OCULTE: absente
  - pH şi ACIDITATE: 0-1 lună: pH 5-7; conc. H^+: 0,1-10 mmol/l
    - peste o lună: pH: 4,5-8 (medie); conc. H^+: 0,01 - 32 μmol/l (medie: 1,0 μmol/l)
  - ACETONA (semicantitativ): negativă
  - ACID AMINOLEVULINIC: 1,3-7,0 mg/24 h (9,9-53,4 μmol/24 h)
  - ACID FENILPIRUVIC (calitativ): negativ la testul de clorură de fier.
  - ACID 5-HIDROXIINDOLACETIC (5-HIAA): 3-8 ani; 0,4-5,6 mg/24 h (3,5-49,3 μmol/24 h) sau 1,2-16,2 mg/g creatinină (0,71-9,6 mmol/mol creatinină)
    - > 9 ani: 0,9 - 7 mg/24 h (7,9-61,9 μmol/24 h) sau 1,3-8,7 mg/g creatinină (0,78-5,15 mmol/mol creatinină)
  - ACID HOMOVANILIC:
    - COPIL 3-16 μg/mg de creatinină (adult: 2-4)
    - 0-1 an: < 32,2 mg/g creat (< 20 mmol/mol de creat)
    - 2-4 ani: < 22 mg/g creat (< 14 mmol/mol de creat)
    - 5-19 ani: < 14 mg/g creat (< 8 mmol/mol de creat)
  - ACID METILMALONIC: 6-12 săptămâni: 0-57 mg/g creat (0-55 mmol/mol creatinină)
  - ACID MONOFOSFORIC CICLIC (AMPc): < 3,3 mg/24 h (< 1,64 mg/g creat)

– ACID OROTIC: 0-20,1 mg/g creatinină (0-14,6 mmol/mol creatinină)
– ACID VANILMANDELIC: 0-1 an: < 18,8 mg/g creat (< 11 mmol/mol cr.) (1-35 µg/mg creat) sau 31-135 µg/kgc/24 h.
  – 2-4 ani: < 11 mg/g creat (< 6 mmol/mol creat)
  – 5-19 ani: < 8 mg/g creat (< 5 mmol/mol creat)
– ACIDITATE TITRABILĂ: 20-50 mEq/dl.
– ACIZI ORGANICI: (valori la adult) = µmol/g creat (mmol/mol creat)
  • ACETOACETIC: nedetectabil
  • CISACONITIC: 24-389 (2,7-44)
  • ADIPIC: 7-309 (0,8-35)
  • AZELEIC: 11-137 (1,3-5,5)
  • CITRIC: 619-1 998 (70-226)
  • ETILMALONIC: 3,57-37 (0,4-4,2)
  • FUMARIC: 1,8-7 (0,2-0,8)
  • GLUTARIC: 5,3-23 (0,6-2,6)
  • GLICOLIC: 159-486 µmol/g creat (18-55 mmol/mol creat)
  • HOMOVANILIC: 8-49 (0,9-5,5)
  • –2 – HIDROXIISOBUTIRIC: nedetectabil
  • –3 – HIDROXIBUTIRIC: 0-18 (0-2,0)
  • –3 – HIDROXIISOBUTIRIC: 36-168 (4,1-19)
  • –4 – HIDROXIBUTIRIC: 2,7-51 (0,3-5,8)
  • –5 – HIDROXIINDOLACETIC: 0-64 (0-72)
  • –2 – HIDROXIGLUTARIC: 7-460 (0,8-52)
  • –3 – HIDROXI-3-METILGLUTARIC: 0-88 (0-10)
  • –4 – HIDROXIFENILLACTIC: 1,8-23 (0,2-2,6)
  • p – HIDROXIFENILACETIC: 31-195 (3,5-22)
  • –2 – HIDROXIISOVALERIC: NEDETECTABIL
  • –3 – HIDROXIISOVALERIC: 61-221 (6,9-225)
  • ISOCITRIC: 318-743 (36-84)
  • LACTIC: 115-407 µmol/g creatinină (13-46 mmol/mol creatinină)
  • METILMALONIC: nedetectabil
  • –3 – METILGLUTARIC: nedetectabil
  • – MEVALONIC: 0,5-1,9 (0,06-0,22)
  • –OROTIC: nedetectabil
  • –2 – OXOGLUTARIC: 35-654 (4-74)
  • –2 – OXOISOVALERIC: nedetectabil
  • PIRUVIC: 23-70 (2,6-7,9)
  • PIROGLUTAMIC: 8-557 (0,9-6,3)
  • SEBACIC: nedetectabil
  • SUCCINIC: 4,4-141 (0,5-16)
  • SUBERIC: 0-26 (0-2,9)
  • SUCCINILACETONĂ: nedectabilă
  • –2 – OXOISOCAPROIC: nedetectabil

– AMINOACIZI:

0-30 zile	Peste o lună
ALANINA: 403-715 µmol/g cr (45,6-80,9 mmol/mol cr)	68-534 µmol/g cr (7,7-60,4 mmol/mol cr)
β ALANINA: 0-1202 µmol/g cr (0-136 mmol/mol cr)	0-1 202 µmol/g cr (0-136 mmol/mol cr)
2 AMINOBUTIRIC (acid): 354-1061 µmol/g cr (40-120 mmol/mol cr)	44-221 µmol/g cr (5-25 mmol/mol cr)
4 AMINOBUTIRIC (acid): 0–2643 µmol/g cr	0-2 643 µmol/g cr
3 AMINOISOBUTIRIC (acid): 0-299 µmol/g cr (0-12,5 mmol/mol cr)	0-299 µmol/g cr (0-12,5 mmol/mol cr)
ANSERINE: 0-561 µmol/g cr (0-63,5 mmol/ mol cr)	0-561 µmol/g cr (0-63,5 mmol/mol cr)
ARGININA 50-73 µmol/g cr (5,6-8,3 mmol/ mol cr)	8-32 µmol/g cr (0,9-3,6 mmol/mol cr)
ARGININOSUCCINIC (acid): 0-9 µmol/g cr (0-1,0 mmol/mol cr)	0-7 µmol/g cr (0-0,8 mmol/mol cr)
ASPARAGINA: 0-438 µmol/g cr (0-49,5 mmol/mol cr)	0-107 µmol/g cr (0-12,1 mmol/mol cr)
ASPARTIC (acid): 78-172 µmol/g cr (8,8-19,5 mmol/mol cr)	0-82 µmol/g cr (0-9,3 mmol/mol cr)
CARNOSINE: 0-127 µmol/g cr (0-14,4 mmol/mol cr)	0-127 µmol/g cr (0-14,4 mmol/mol cr)
CITRULINA 9-212 µmol/g cr (1,0-24 mmol/ mol cr)	8-106 µmol/g cr (0,9-12 mmol/mol cr)
CISTEINA: 226-812 µmol/g (25,8-91,9 mmol/mol cr)	5-177 µmol/g cr (0,6-20 mmol/mol cr)
CRISTATIONINA: 27-111 µmol/g cr (3,1-12,5 mmol/mol cr)	3-23 µmol/g cr (0,3 - 2,6 mmol/mol cr)
ETANOLAMINA: 840-3 492 µmol/g cr (95-395 mmol/mol cr)	57-308 µmol/g cr (6,5-34,8 mmol/mol cr)
GLUTAMIC (acid): 34-363 µmol/g cr (3,8-41,1 mmol/mol cr)	0-80 µmol/g cr (0-9 mmol/mol cr)
GLUTAMINA: 256-1 096 µmol/g cr (29-124 mmol/mol cr)	168-849 µmol/g cr (9,7-64 mmol/mol cr)
GLICINA: 1 423-7 143 µmol/g cr (161-808 mmol/mol cr)	0-2 953 µmol/g cr (0-334 mmol/mol cr)
HIDROXIPROLINA. 210-2413 µmol/g cr (23,7-273 mmol/mol cr)	0-210 µmol/g cr (0-23,7 mmol/mol cr) 5-14 ani: 38-126 mg/24 h; 290-961 µmol/24 h
HOMOCITRULINA: 0-266 µmol/g cr (0-30,1 mmol/mol cr)	0-266 µmol/gr cr (0-30,1 mmol/mol cr)
HOMOCISTINA: 0	0
HIDROXILIZINA: 0-106 µmol/g cr (0-12 mmol/mol cr)	0-106 µmol/g cr (0-12 mmol/mol cr)
HISTIDINA: 148-721 µmol/g (16,7-81,6 mmol/ mol cr)	0-1353 µmol/g cr (0-153 mmol/mol cr)
IZOLEUCINĂ: 43-179 µmol/g cr (4,9-20,2 mmol/mol cr)	0-65 µmol/g cr (0-7,3 mmol/mol cr)
LEUCINA: 17-72 µmol/g cr (1,9-8,1 mmol/ mol cr)	15-57 µmol/g cr /1,7-6,5 mmol/mol cr)

0-30 zile	Peste o lună
LIZINA: 74-1 282 µmol/g cr (8,4-145 mmol/mol cr)	0-548 µmol/g cr (0-62 mmol/mol cr)
METIONONA: 15-71 µmol/g cr (1,7-8 mmol/mol cr)	6-111 µmol/g cr (0,7-12,5 mmol/mol cr)
1–METILHISTIDINA: 72-425 µmol/g cr (8,1-48,1 mmol/mol cr)	0-691 µmol/g cr (0-78,2 mmol/mol cr)
3–METILHISTIDINA: 115-401 µmol/g cr (13-45,4 mmol/mol cr)	19-415 µmol/g cr (2,1-46,7 mmol/mol cr)
ORNITINA: 34-156 µmol/g cr (3,9-17,7 mmol/mol cr)	1-44 µmol/g cr (0,1-5,0 mmol/mol cr)
PROLINA: 74-537 µmol/g cr (8,4-60,7 mmol/mol cr)	0-57 µmol/g cr (0-6,4 mmol/mol cr)
PHOSPHOETANOLAMINA: 0-23 µmol/g cr (0-2,6 mmol/mol cr)	23-203 µmol/g cr (2,6-23 mmol/mol cr)
PHOSPHOSERINA: 0-53 µmol/g cr (0-6,0 mmol/mol cr)	0-35 µmol/g cr (0-4,0 mmol/mol cr)
PHENILALANINA: 39-156 µmol/g cr (4,4-17,7 mmol/mol cr) Sau: 10-14 zile: 1-2 mg/24 h (6-12 µmol/24 h) 3-12 ani: 4-18 mg/24 h (24-110 µmol/24 h) după 12 ani: urme - 18 mg/24 h (urme-103 µmol/24 h)	17-102 µmol/g cr (1,9-11,5 mmol/mol cr)
SARCOSINE: 93-850 µmol/g cr (10,5-96,1 mmol/mol cr)	93-850 µmol/g cr (10,5-96,1 mmol/mol cr)
SERINA: 80-1 096 µmol/g cr (9,1-124 mmol/mol cr)	86-566 µmol/g cr (9,7-64 mmol/mol cr)
TIROZINA: 27-97 µmol/g cr (3-11 mmol/mol cr)	19-145 µmol/g cr (2,2-16,4 mmol/mol cr)
TREONINA: 99-509 µmol/g cr (11,2-57,6 mmol/mol cr)	27-265 µmol/g cr (3,1-30 mmol/mol cr)
TAURINA: 1 521-6 922 µmol/g cr (172-783 mmol/mol cr)	0-1 450 µmol/g cr (0-164 mmol/mol cr)
TRIPTOFAN: 0-106 µmol/g cr (0-12 mmol/mol cr)	0-106 µmol/g cr (0-12 mmol/mol cr)
VALINA: 18-314 µmol/g cr (2,0-35,5 mmol/mol cr)	7-50 µmol/g cr (0,8-5,6 mmol/mol cr)

PROBA ADDIS (urina/12 ore)

CILINDRII: < 10 000

ERITROCITE: < 1 milion

LEUCOCITE: < 2 milioane

PROTEINE: < 55 mg.

ALBUMINĂ:

- prima lună: 1-100 mg/l
- a doua lună: 0,2-34 mg/l
- 2-12 luni: 0,5-19 mg/l
- 4-16 ani: 3,35 - 18,3 mg/24h/1,73 m^2s.c. (– B: 3,35 - 13,5) (– F: 3,75 - 18,34)

AMONIAC:

- 2-12 luni: 4 - 20 mEq/min/m^2 s.c.
- 1 - 16 ani: 6-16 m Eq/min/m^2 s.c.
- sau: 500-1200 mg azot/24h (36-86 mmol/24h)

ALDOSTERON

- nou-născut: 1-3 zile:
  20-140 µg/g cr (6,28-43,94 mmol/mol cr)
  0,5-5 µg/24h (1,39-13,88 nmol/mol cr)
- prepubertar (4-10 ani)
  4-22 µg/g cr (1,26-6,91 nmol/mol cr)
  1-8 µg/24h (2,78-22,20 nmol/mol cr)
- adult:
  1,5-20 µg/g cr (0,47-6,28 nmol/mol cr)
  3-19 µg/24h (8,32-52,72 nmol/24h)

BILIRUBINĂ: absentă

CALCIU TOTAL:

- 4-12 ani: 4-8 mEq/l (2-4 mmol/l) sau < 4 mg/kgc/24h
- Dependent de dietă: dietă fără calciu: 5-40mg/24h (0,13-1,0 mmol/24h)
- Dietă cu aport scăzut: 50-150 mg/24h (1,25-3,8 mmol/24h)
- Dietă cu aport mediu (20 mmol/24h): 100-300 mg/ml (2,5-7,5 mmol/24h)

CATECHOLAMINE TOTALE LIBERE:

- 0-1 an: 10-20 µg/24h (nmol/24h)
- 1-5 ani: 15-40 µg/24h (nmol/24h)
- 6-16 ani: 20-80 µg/24h (nmol/24h)
- după 16 ani: 30-100 µg/24h (nmol/24h).

Catecholamine fracționate	Norepinefrina	Epinefrina	Dopamina
– 0 - 1 an	0 - 10 µg/24h	0 - 25 µg/24h	0 - 85 µg/24h
– 1 - 2 ani	0 - 17 µg/24h	0 - 3,5 µg/24h	10 - 140 µg/24h
– 2 - 4 ani	4 - 29 µg/24h	0 - 6,0 µg/24h	40 - 260 µg/24h
– 4 - 7 ani	8 - 45 µg/24h	0,2 - 10 µg/24h	65 - 400 µg/24h
– 7 - 10 ani	13 - 65 µg/24h	0,5 - 14 µg/24h	65 - 400 µg/24h
– după 10 ani	15 - 87 µg/24h	0,5 - 20 µg/24h	65 - 400 µg/24h
	(X 5,911=nmol/24h)	(X 5,458=nmol/24h)	(X 6,528=nmol/24h)

CLOR:
- 0 - 1 an: 1,7 - 10 mmol/24h
- copil: 15 - 40 mmol/24h
- după 16 ani: 110-250 mmol/24h (variază mult cu aportul de clor)

CUPRU:
- 0-30 mg/24h
- 5-18 ani: 0,36-7,56 mg/mol cr (6-119 mmol/mol cr)

COPROPORFIRINA: 34-234 μg/24h (51-351 nmol/24h)

CORTIZOL LIBER:
- copil: 2-27 μg/24h (5,5-74 nmol/24h)
- adolescent; 5-55 μg/24h (14 - 152 nmol/24h)
- adult: 10-100 μg/24h (27-276 nmol/24h)

CREATINA: 18-58 mg/dl (1,37-4,42 mmol/l)

CREATININA:
- nou-născut – prematur: 8,1-15,0 mg/kgc/24h (72-133 mmol/kg/24h)
- la termen: 10,4-19,7 mg/kgc/24h (92-174 μmol/kg/24h)
- 1-7 ani: 10-15 mg/kgc/24h (88-133 μmol/kg/24h)
- 7-15 ani: 5,2-41 mg/kgc/24h (46-362 μmol/kg/24h)
- adult: – B: 21 - 26 mg/kgc/24h
  – F: 16 - 22 mg/kgc/24h.

ESTRADIOL:
- adult: – B: 0 - 6 μg/24h (0-22 nmol/24h)
  – F: – folicular: 0-3 μg/24h (0-11 nmol/24h)
  – vârful ovulator: 4-14 μg/24h (15-51 nmol/24h))
  – luteal: 4-10 mg/24h (15-37 nmol/24h))

ESTRIOL (E3) TOTAL: săptămâni de sarcină (mg/24h)
- 30: 6 – 18 x 3,467 = μmol/24
- 35: 9 – 28 x 3,467 = μmol/24
- 40: 13 – 42 x 3,467 = μmol/24

(scăderi cu > 40% din valorile anterioare sugerează riscul fetal).

ESTROGENI – TOTAL: mg/24h (urina/24h)
- copil: < 10
- adult: – B: 5-25
  – F: – prevoluție: 5-25
  – ovulație: 28-100
  – vârful luteal: 22-80
  – sarcină: < 45 000
  – postmenopauză: < 10

FLUOR: sub 1 mg/24h

GALACTOZĂ:
- nou-născut: ≤ 60 mg/dl (μ 3,33 mmol/l)
- copil: < 14 mg/24 h (< 0,08 mmol/24 h)

GLUCOZĂ:
- test calitativ: absentă
- test cantitativ (enzimatic): < 0,5 g/24h (< 2,8 mmol/24h) (peste 2 mg/dl)

HEMOGLOBINA: absentă

17-HIDROCORTICOSTEROIZI (17-OHCS):
- 0-1 an: 0,5-1,0 mg/24h (1,4-2,8 μmol/24)
- copil: 1,0-5,6 mg/24h (2,8-15,5 μmol/24)
- adult: – B: 3,0-10,0 mg/24h (8,2-27,6 μmol/24)
  – F: 2,0 -8,0 mg/24h (5,5-22 μmol/24)

(sau 3-7 mg/g cr)(0,9-2,5 mmol/g cr.

17-STEROIZI CETOGENICI:
- 0-1 an: < 1,0 mg/24h (< 3,5 μmol/24)
- 1-10 ani: < 5 mg/24h (< 17 μmol/24)
- 11-14 ani: < 12 mg/24h (< 42 μmol/24)
- după 14 ani: – B: 5 - 23 mg/24 (17-80 μmol/24)
  – F: 3-15 mg/24h (10-52 μmol/24)

17-CETOSTEROIZI TOTAL (17-KS):
- 14 zile - 2 ani: < 1 mg/24h (< 3,5 μmol/24)
- 2-6 ani: < 2 mg/24h (< 7 μmol/24)
- 6- 10 ani: 1- 4 mg/24h (3,5-14 μmol/24)
- 10- 12 ani: 1-6 mg/24h (3,5-21μmol/24)
- 12-14 ani: 3-10 mg/24h (10-35 μmol/24)
- 14-16 ani: 5-12 mg/24h (17-42 μmol/24)
- după 16 ani: – B: 18-30 ani: 9-22 mg/24h (31-76 μmol/24
  – peste 30 ani: 8-20 mg/24h (28-70 μmol/24)
  – F: 18-30 ani: 6-15 mg/24h (21-52 μmol/24)

MAGNEZIU: (urina/24h): – 1-6 luni – alim. la sân: 0,04-1,55 mmol/l
– alim. artificială: 0,04-1,40 mmol/l

MERCUR: sub 50 μg/24 (249 nmol/24h)

METANEFRINĂ şi NORMETANEFRINĂ: (urina/24h)
- 0-1 an: < 15,9 μmol/g cr (< 1,80 mmol/mol cr)
- 1-2 ani: < 14,8 μmol/g cr (< 1,67 mmol/mol cr)
- 3-4 ani: < 12,8 μmol/g cr (< 1,45 mmol/mol cr)
- 5-8 ani: < 11,7 μmol/g cr (< 1,32 mmol/mol cr)
- 9-13 ani: < 10,5 μmol/g cr (< 1,19 mmol/mol cr)
- peste 15 ani: sub 1 μg/mg cr (sub 5,1 nmol/mg cr)

MUCOPOLIZAHARIDE: testele screening nu le evidențiază.
- 0-2 ani; < 50 μg/g cr (< 5,7 mg/nmol cr)
- 2-4 ani: < 25 μg/g cr (< 2,8 mg/nmol cr)
- 4-15 ani: < 20 μg/g cr (2,3 mg/nmol cr)

MIOGLOBINA: absentă
NIACINA (ACID NICOTINIC): 0,3-1,5 mg/24h (2,43-12,17 μmol/24h)
OSMOLARITATE:
- sugari: 50-600 mosm/l
- după un an: 50-1 400 mosm/l (dependentă de aportul de apă: după restricția de lichide de 12h: > 850 mosm/l)

OXALAT: 10-40 mg/24h
PLUMB (urina/24h): < 80 μg/l (< 0,39 μmol/l)
PORFIRINE:
- acid deltaaminolevulinic: 0-7 mg/24h (0-53,4 μmol/24h)
- porfobilinogen (PBG): – calitativ: absent
  – cantitativ: 0-2,0 mg/24h (0-8,8 μmol/24h)
- coproporfirina: 0-160 μg/24h (0-244 μmol/24h)
- uroporfirina: 0-26 μg/24h (0-31 μmol/24h)

POTASIU (urina/24h): 2,5 - 125 mmol/l (variază cu dieta
PREGNANTRIOL:
- 2 săpt. – 2 ani: 0,02-0,2 mg/24 h (0,06-0,6 μmol/24 h)
- 2-5 ani: < 0,5 mg/24 h (< 1,5 μmol/24 h)
- 5-15 ani: < 1,5 mg/24 h (< 4,5 μmol/24 h)
- peste 15 ani: < 2,0 mg/24 h (< 5,9 μmol/24 h)

PROTEINE TOTALE (urina/24 h):
1-14 mg/dl (10-240 mg/l)
< 250 mg/24 h (după efort intens)
ELECTROFOREZA:
- albumine: 37,9% x 0,01 = fracțiune din total
- α_1 glob. 27,3% x 0,01 = fracțiune din total
- α_2 glob. 19,5% x 0,01 = fracțiune din total
- β glob. 8,8% x 0,01 = fracțiune din total
- γ glob. 3,3% din proteinele totale % 0,01 = fracțiune din total

RIBOFLAVINA (vitam. B):
1-3 ani: 500-900 μg/g cr (150-270 μmol/mol cr)
4-6 ani: 300-600 μg/g cr (90-180 μmol/mol cr)
7-9 ani: 270-500 μg/g cr (81-150 μmol/mol cr)
10-15 ani: 200-400 μg/g cr (60-1 200 μmol/mol cr)
adult: 80-269 μg/ g cr (24-81 μmol/mol cr)
REABSORBȚIA TUBULARĂ A FOSFORULUI: 78-97%
SODIU (urina/24 h):
- sugari: 0,3-3,5 mmol/24 h (6-10 mmol/m^2 s.c.)
- copil și adult: 5,6-17 mmol/24 h (40-220: dependent de dietă)

TIAMINA (vitam. B1) (urina acidifiată cu HCl)
- 1-3 ani; 176-200 μg/g cr x 0,426 = μmol/mol cr
- 4-6 ani: 121-400 μg/g cr x 0,426 = μmol/mol cr
- 7-9 ani: 181-350 μg/g cr x 0,426 = μmol/mol cr
- 10-12 ani: 181-300 μg/g cr x 0,426 = μmol/mol cr
- 13-15 ani: 151-200 μg/g cr x 0,426 = μmol/mol cr
- după 15 ani: 66-129 μg/g cr x 0,426 = μmol/mol cr

TESTUL ABSORBȚIEI D-XILOZEI (0,5 g/kgc maximum 25 g) exprimată în excreția medie la 5 ore, ca procente din cantitatea ingerată:
- 0-6 luni: 11-30%
- 6-12 luni: 20-32%
- 1-3 ani: 20-42%
- 3-10 ani: 25-45%
- peste 10 ani: 25-50%

sau procentul excreției (%) => (0,2 x vârsta în luni) + 12
ACID URIC: 250-750 mg/24 h
UREE: aprox. 300 mg/g de proteine din dietă
UROBILINOGEN: sub 3 mg/24 h (< 5,1 mmol/l)
ZINC: 5-18 ani: 10,1-95,9 mg/mol cr (0,15-1,47 mmol/mol cr)

10. BOLI DE SÂNGE

10.1. ANEMIILE (I. Anca, O. Racoviţan)

Definiţie

Anemiile reprezintă scăderea concentraţiei de Hb, a numărului de hematii (He) şi/sau a hematocritului (Ht) sub valorile normale corespunzătoare vârstei, în condiţiile unei stări de hidratare şi a unei volemii normale.

Elemente de fiziopatologie

Hematiile circulante, respectiv Hb, îndeplinesc mai multe roluri, dintre care două esenţiale:

1. reprezintă principalul transportor al oxigenului de la alveole pulmonare la ţesuturi;

2. determină volumul şi vâscozitatea sângelui (prin masa lor totală).

Consecinţele principale ale scăderii numărului de hematii circulante şi/sau cantităţi de Hb sunt:

- reducerea capacităţii sângelui de a fixa oxigenul – hipoxie anemmică secundară;
- reducerea volemiei (în anemiile severe şi/sau cu debut acut).

Modificările adaptive din partea organismului

- tahicardie cu creşterea debitului cardiac;
- devierea la dreapta a curbei de disociere a oxi-Hb, cu scăderea afinităţii pentru O_2 a oxi-Hb, şi creşterea eliberării O_2 la ţesuturi.

În anemiile cu instalare lentă şi evoluţie cronică:

- manifestările clinice apar relativ târziu (la valori ale Hb < 8 g%);
- paloarea cutaneo-mucoasă, tahicardie, sufluri sistolice funcţionale, astenie, iritabilitate şi/sau somnolenţă;
- anorexie, tulburări ale creşterii staturo-ponderale.

În formele cu debut acut:

- paloarea este brusc instalată;
- tahicardie, dispnee, tahipnee, cardiomegalie cu evoluţie spre ICC (proporţionale cu gradul anemiei);
- tulburări legate de scăderea volemiei, până la tabloul de şoc hipovolemic.

Tabelul 1. Valorile hematologice normale în functie de vârstă

	0-1 lună	3-6 luni	12 luni	4 ani	6 ani	10 ani	> 10 ani
Hematii 10^6 / mm^3	5,2-5,8	4-5	3,5-4,5	4-5	4-5	4,2-4,5	4,5-5,5
Hb. g%	17-20	13-18	10-13	11-12	11-12	12-13	13-15
Ht %	44-64	30-40	35	37	37	37,5	39
Retic. ‰	20-60	15 ± 5	→	→	→	→	→
Leucocite/mm^3	14-20 000	10-14 000	8-12 000	6-12 000	5-12 000	6-7 000	→
PMN neseg. %	9	4	3	3	3	3	3
PMN segm. %	55-60	40	30-40	39	40	51	54
Limfocite %	30	50	50-60	59	50	39	30
Monocite %	5-6	5	4-5	5	5	4	4-5
Trombocite/mm^3	100000-300000	→	→	→	→	→	→
VEM fl (μ^3)	100-120	80	78	85	87 ± 5	→	→
CHEM %	34-35	33	30	33 ± 3	→	→	→
HEM pg %	34-40	28	25	28	29 ± 2	→	→
Sideremia γ %	180-200	95	90	115 ± 50	→	→	→

Tabelul 2. Clasificarea anemiilor

A. ANEMII HIPOCROME, MICROCITARE (CHEM < 33%, VEM < 80 fL)
Prin deficit de sinteză al hemului
1. Carenţă marţială
   - de cauză nutriţională
   - prin pierderi cronice
2. Anemiile hipocrome hiposideremice din boli cronice inflamatorii.
3. Anemiile sideroblastice:
   - ereditare:
     - piridoxino-sensibile
     - piridoxino-rezistente
   - dobândite:
     - toxic-medicamentoase
     - boli inflamatorii, boli neoplazice
     - idiopatice

Prin deficit de sinteză a globinei
- sindroamele talasemice
- hemoglobinopatii de tip talasemic.

B. ANEMII MACROCITARE (VEM > 80 – 100 fL)
1. *Cu megaloblastoză medulară*
   - deficitul de acid folic
   - deficitul de vitamina B12
2. *Fără megaloblastoză medulară*
   - stări dismielopoietice: anemie Fanconi, sindrom Blackfan-Diamond, aplazii dobândite, mielodisplazia
   - mixedem
   - hepatopatii cronice

C. ANEMII NORMOCROME, NORMOCITARE (VEM=80 fL, CHEM= 33%)
1. *Regenerative (reticulocite* > 15 – 20‰)
   - Anemii posthemoragice (acute sau subacute)
   - Anemii hemolitice
     - Corpusculare:
       - defecte de membrană: sferocitoză, ovalocitoză, acantocitoză, hemoglobinuria paroxistică nocturnă
       - defecte enzimatice: deficit de G6PD, deficit de PK
       - defecte ale hemoglobino-sintezei, hemoglobinopatiile
     - Extracorpusculare:

Coombs pozitive
- anemii cu mecanism imunologic

Tabelul 2 – continuare

Coombs negative
- anemii microangiopatice
- anemii din infecţii, intoxicaţii, hipersplenism

2. *A– sau hiporegenerative (reticulocite* < 15 – 20‰)
Anemii prin insuficienţa producţiei medulare
Aplazia izolată a seriei roºii (anemii hipoplazice)
- congenitale: sindromul Blackfan-Diamond
- dobândite:
  - acute: eritroblastopenii tranzitorii, secundare (medicamente, toxice, radiaţii, infecţii)
  - idiopatice
  - cronice: secundare unor boli sistemice cronice

Aplaziile medulare propriu-zise
Anemie aplastică congenitală (anemie Fanconi)
Anemie aplastică dobânditã:
- toxic-medicamentoase
- radiaţii
- infecţii
- colagenoze, hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- idiopatice

Aplazii prin invazia sau sufocarea măduvei
- leucemia acută, histiocitoză X
- neuroblastom, tumora Wilms, limfom non-hodgkinian, boală Hodgkin, nefroblastom
- tezaurismoze

10.1.1. ANEMIA CARENTIALĂ FERIPRIVĂ

Definitie

Anemia carenţială feriprivă este determinată de carenţa marţială cronică, ce se caracterizează printr-o tulburare a sintezei hemului, insuficienta sintezã a Hb ºi întârzierea maturării eritrocitare.

Expresia hematologică: hipocromie ºi microcitoză periferică.

Generalităti

Este cea mia frecventă cauză de anemie la copii.

Studiul naţional al stării de nutriţie 1993-1996 în România a arătat o frecvenţă globală a anemiei feriprive carenţiale la copiii între 10-14 luni de 49,5 %.

Metabolismul fierului

1. Stocul martial: se formează în viaţa intrauterină, cu intensitate maximă în trimestrul al III-lea.

• Nou-născutul are o cantitate de 70-80 mg de fier/kg, repartizată astfel: 75% hem, 6-7% tisular, 18-19% rezervă. Nou-născutul la termen, normoponderal, are în jur de 210-240 mg fier, iar un nou-născut de 2 000 g are aproximativ 140-160 mg Fe.

• la sugarul de 4 luni, cantitatea totală este 40-50 mg/kg, eritropoieza realizându-se mai ales din Fe de rezervă (aportul la această vârstă fiind relativ redus).

• la vârsta de 1 an, stocul este de 40-45 mg/kg (dependent de aportul alimentar).

Concluzie: stocul insuficient la naştere este epuizat în primele luni (mai rapid la fotii prematuri şi/sau sugarii cu o alimentaţie incorectă în primele luni de viaţă).

2. Aportul de fier depinde de tipul alimentaţiei.
   - Laptele uman conţine aproximativ 1 mg Fe/l; coeficient de absorbţie 30-50% – ceea ce explică mai rara carenţă marţială.
   - Laptele de vacă are un conţinut de 0,5-1,4 mg Fe/l, însă absorbţia este doar de **10-20%**, de aceea acest tip de alimentaţie determină frecvent carenţă marţială.
   - Fierul de provenienţă vegetală are o absorbţie mai redusă decât cel de origine animală.
   - Absorbţia redusă a fierului în alimentaţia cu exces de lapte şi făinos se explică prin formarea sărurilor insolubile ce provin din combinarea fitaţilor şi fosfaţilor cu fierul.
3. Necesarul de fier:
   - 1 mg/kg/zi – la sugarul normoponderal;
   - 2-4 mg/kg/zi – la prematur.

Etiopatogenie

Etiologia anemiei prin carenţă de fier

1. Depozite insuficente la naştere şi/sau aport deficitar de fier

• Rezerve insuficiente la naştere: prematurittae, gemelaritate, mama anemică, hemoragii în sarcină, multipare cu sarcini apropiate, boala hemoragică a nou-născutului, ligatura precoce a cordonului ombilical

• Aportul insuficient – alimentaţia cu lapte de vacă.

Carenţa marţială prin aport insuficient reprezintă cauza cea mai frecventă. În primii 15 ani de viaţă, aportul zilnic de fier elemental este necesar pentru a creşte fierul total al organismului de la 0,5 g (nou-născut) la 5 g (adult); pentru aceasta sunt necesare zilnic 0,8-1,5 mg de fier (cât timp numai 10% din cantitatea de fier elemental din alimente se absoarbe la nivel jejunal, necesarul zilnic este de 8-15 mg fier elemental).

Aportul insuficient:
- conţinutul scăzut de fier al laptelui de vacă (în medie 0,75 mg/l) şi absorbţia redusă ar impune o cantitate de 10 l/zi (!) pentru a acoperi necesarul de fier, riscul de anemie feriprivă fiind mai mare decât în cazul sugarilor alimentaţi natural, la care absorbţia superioară a fierului explică incidenţa mai redusă a carenţei marţiale;

- dezechilibrul alimentar-alimentaţie prelungită cu lapte de vacă, diversificare tardivă şi incorectă (exces de făinos cu lapte, proteine animale în cantitate redusă).

2. *Anomalii de absorbţie*
   - boli inflamatorii intestinale;
   - sindroame de malabsorbţie (boala celiacă, intoleranţa la proteinele laptelui de vacă);
   - parazitoze intestinale;
   - postgastrectomie;
   - diaree severă, prelungită.
3. *Necesar crescut de fier*

• perioade de creştere intensă
- perioada de sugar > 6 luni (pentru cei născuţi la termen), respectiv > 3 luni (pentru fotii prematuri, copii cu greutate mică la naştere, gemeni);
- perioada de adolescent.

• MCC cianogene

4. Pierderi crescute de sânge (bilanţ negativ al fierului – pierderi ce depăşesc aportul)
- evidente: intervenţii chirurgicale, traumatisme, accidente;
- oculte: digestive (parazitoze, boli inflamatorii ale tubului digestiv, diverticul Meckel, ulcer, hernii diafragmatice sau hiatale, polipoze intestinale, hemangiomatoză, intoleranţă la proteinele din laptele de vacă), respiratorii (hemosideroza pulmonară);
- prin pierderea a 10 ml sânge, organismul este deprivat de aproximativ 5 mg fier;
- accentuarea carenţei prin deturnarea fierului se poate produce în cazul asocierii unor boli inflamatorii cronice: TBC, ARJ, infecţii O.R.L., ITU recurente, osteomielită sau neoplazii.

Secvenţa modificărilor din deficitul de fier

• depleţia depozitelor de fier
- atât feritina, cât şi hemosiderina, acţionează ca forme de depozit ale fierului, feritina serică dă o imagine de mare acurateţe asupra depozitelor de fier;
- scăderea cantităţii de hemosiderină de la nivel hepatic şi medular;
- scăderea feritinei serice la 1-35 µg/l;

• scăderea sideremiei şi creşterea transferinei
- din această etapă, depozitele de fier nu mai sunt apte să menţină o valoare normală a fierului seric;
- capacitatea totală de legare a fierului (TIBC) este o modalitate indirectă de măsurare a transferinei;

• niveluri crescute ale protoporfirinelor libere eritrocitare (PPLE)
- sunt precursori ai hemului ce se acumulează în cazul deficitului de fier;

• alterări structurale eritrocitare (evidenţiate pe frotiu şi prin indicii eritrocitari)

– microcitozã, hipocromie, poikilocitozã;
• scãderea activitãþii enzimelor intracelulare ce conþin fier
– catalaze, citocromi (c, P-450), peroxidaze.

Diagnostic pozitiv

1. Anamneza

– Sarcina: rangul, evoluþia, profilaxia cu fier în ultimul trimestru, sângerări.
– Naºterea: la termen/prematur, greutatea, complicaþii hemoragice intra- ºi postnatale.
– Alimentaþia în primele 6 luni: nautral/artificial; lapte de vacã/formule ± Fe, diversificarea – vârsta ºi corectitudinea.
– Infecþii sau parazitoze intestinale.

2. Clinic

– *Paloarea cutaneo-mucoasã*: iniþial izolatã (palme, plante, lobul urechii, mucoasã bucalã, conjunctive). Reprezintã unicul semn clinic când valorile Hb sunt între 11-7 g%. La valori sub 7 g% se instalează progresiv ºi celelalte semne:
– *Tulburări de comportament*: iritabilitate, apatie, somnolenþã; *diminuarea apetitului* pânã la anorexie; *curbã ponderalã* cu evoluþie deficitarã; *hipotonie muscularã*; splenomegalie (10%); *infecþii* respiratorii, digestive trenante ºi recurente; *tulburări trofice ale fanerelor,* pãr friabil, unghii friabile, plate.
– *Pervertirea obiceiurilor alimentare* poate apãrea la copiii mai mari (pica: geofagie, amilofagie, pagofagie).
– *În forme severe*: tahicardie, suflu sistolic apical secundar hipotoniei miocardice.
– Semne de rahitism carenþial ºi/sau malnutriþie asociate ce realizează *tabloul sindromului policarenþial.*

3. Paraclinic:

• *Hemograma*[1]
– HB < 11 g%, Ht < 35%, He: nr. normal sau uºor scãzut.
– I.E: microcitozã (VEM < 80 fL), hipocromie (CHEM < 30%, HEM < 27 g%).
– *Reticulocitele*: normale/uºor scãzute.
– *Frotiul periferic*: anizo-, poikilocitozã, anizocromie; anulocitele, He în „semn de tras la þintã" – în formele severe.
– *Leucocitele* – număr normal, trombocitele uºoarã creºtere a numãrului.

• Biochimic
– Sideremia < 60 γ%, (*n* = 90 – 50 γ%).
– Capacitatea de legare a Fe > 360 mg%, (*n* = 250 – 350 mg%).
– Coeficient de saturare transferinã < 20% (*n* = 30%).
– Feritina sericã (*n* = 100 ± 60 mg/ml) – scãderea precoce a rezervelor de Fe tisulare ºi medulare.

[1] Valorile nu se referã la perioada neonatalã.

• Medulograma
– Este rar indicată.
– Celularitate bogată, moderată hiperplazie eritroidă, frecvenţi eritroblaşti feriprivi.
– Coloraţia Perls: absenţa Fe de rezervă în macrofage şi sideroblaşti (< 10%). Valoare diagnostică mare.

• Investigaţiile suplimentare
– Sediul hemoragiilor
– *digestive* (ex. coproparazitologic, reacţia Adler, tranzit baritat, irigografie, ecografie, endoscopie);
– *urinare* (sumar de urină, uroculturi, produşi azotaţi în ser, urografie, ecografie etc.);
– *pulmonare* (Rx. cardio-pulmonară, hemosiderinofage în secreţia laringo-traheală).

Pe baza datelor clinice şi de laborator → stadiile de severitate ale carenţei marţiale:
• Stadiul 1: scăderea *feritinei serice.*
• Stadiul 2: scăderea *sideremiei.*
• Stadiul 3: scăderea valorii *Hb.*
• Stadiul 4: *anemie feriprivă* – tablou complet clinic şi biologic.

Diagnostic diferenţial

1. Talasemia minoră
– Anemie moderată (Hb 9-10 g%), *hipocromă, microcitară* cu *policitemie* şi *anizocitoră* marcată contrastând cu gradul anemiei.
– Sideremia – normală sau crescută.
– Capacitatea de legare a Fe scăzută, feritina serică – crescută.
– Electroforeza Hb confirmă diagnosticul – Hb A2 > 3,5%.
– Diagnosticul diferenţial cu anemia feriprivă este esenţial deoarece împiedică administrarea inutilă şi periculoasă (risc de hemocromatoză) de fier copiilor cu talasemie minoră.

2. Anemiile din infecţii sau inflamaţii cronice
– Anemie normo- sau hipocromă, normocitară, asociată diverselor afecţiuni cronice. La copil reprezintă ca frecvenţă a doua formă de anemie.

Etiologie

– *Infecţii cronice*: bronşiectazie, osteomielită, abces pulmonar, TBC, ITU recidivante.
– *Boli cronice inflamatorii*: RAA, LES, ARJ, colită ulcerativă, sarcoidoză, vasculite.
– *Neoplazii*: limfoame hodgkiniene, non-hodgkiniene, neuroblastoame, tumora Wilms.

Patogenie

Deturnarea Fe la nivelul focarului inflamator, în condiţiile SRE hiperactiv, cu consecinţe:
– creşterea hemolizei;

– reutilizarea defectuoasă a Fe în situația în care celulele SRE reţin în mod special Fe provenit de la eritrocitele îmbătrânite, cu depunere concomitentă de Fe la nivelul SRE;

– hipoactivitatea măduvei hematogene cu o producție inadecvată de eritropoietină.

Semne clinice

– anemia uşoară/moderată care se dezvoltă lent, în decursul lunilor;

– semnele bolii de bază.

Investigații

Sânge periferic

• Hb: 6-9 g%, aspect de normo- sau hipocromie;

– reticulocite normale sau scăzute;

– scăderea sideremiei, transferinei, feritina crescută sau normală;

– creşterea protoporfirinei libere eritrocitare;

– creşterea cupremiei, leucocitelor, VSH.

Măduva

• celularitate normală şi precursorii eritrocitari normali;

• scăderea numărului de sideroblaşti medulari, nivel crescut al hemosiderinei prin cantități mari de Fe de depozit în SRE.

Tratament, conduită

– tratamentul bolii de bază duce la rezolvarea anemiei, cu excepția cazurilor ce asociază şi carență marțială;

– terapia marțială nu are nici un efect (cu excepția cazurilor ce au şi carență marțială);

– transfuzia de ME are efect de scurtă durată şi este rar indicată.

3. Anemiile sideroblastice

– reprezintă un grup heterogen de anemii, caracterizate prin utilizare defectuoasă a fierului ce duce la aspect de anemie hipocromă microcitară (refractară la terapia marțială).

Etiologie

• Ereditare (unele răspund favorabil la vit. B_6 – *piridoxino-sensibile*);

– X-linkate;

– autozomal recesive.

• Dobândite:

– idiopatice;

– secundare:

– medicamente: alcool, Pb, cloramfenicol, citotoxice (azathioprina, N-muştar), HIN;

– afecțiuni hematologice – anemie hemolitică, leucemie, anemia megablastică;

– boli inflamatorii – boli autoimune (PAN, ARJ);

– neoplasme – limfoame hodgkiniene sau non-hodgkiniene.

Patogenie

– pătrunderea Fe în He este normală, dar un blocaj metabolic împiedică incorporarea Fe în hem.

utilizare inadecvată a fierului intracelular pentru sinteza hemoglobinei cu toate că există cantități suficiente sau chiar crescute de fier în mitocondriile precursorilor liniei roşii.

Clinic

Anemia moderată/severă în copilărie, ce tinde să devină severă şi refractară la tratament la vârsta adultă.

Investigații

Sânge periferic

– hemograma – anemie hipocromă, microcitară. *Aspect particular al He în periferie*: o populație microcitară şi hipocromă, şi o populație macrocitară şi normocromă – *hipocromie parțială*.

– frotiu: anizocitoză şi poikilocitoză marcată.

Studiul fierului

– sideremie crescută sau normală;

– capacitatea totală de legare a fierului este saturată;

– feritina serică crescută.

Măduva

– hiperplazie eritroidă datorită eritropoiezei ineficace;

– granulații de hemosiderină (conținând Fe la colorația Perls – cu albastru de Prusia), ce formează un inel perinuclear în normoblaştii ce au fost denumiți „sidreoblaşti inelari" şi reprezintă în aceste cazuri > 10% din elementele nucleate ale seriei roşii.

Complicații

• Hematopoieză extramedulară

– hepatosplenomegalie (hepatomegalie).

• Hemosideroză

– cardiomiopatie, aritmii;

– insuficiență cardiacă congestivă;

– pericardită recurentă.

• Gastrointestinale:

– fibroză hepatică şi ciroză.

• Endocrinopatii:

– diabet zaharat;

– hipopituitarism secundar;

– colorație închisă a tegumentelor datorită stimulării de către fier a producției de melanină.

Conduita

– În cazurile secundare se aplică tratamentul bolii de bază.

– De obicei nu răspund la terapia marțială.

– În cazul anemiilor severe se fac transfuzii de ME.

– Piridoxină (vitamina B_6) 200-500 mg/zi, unele cazuri răspund parțial.

Tabelul 3

	Hipocromie	Fier seric	Feritina	Saturare transferină	Sideroblaşti	Hemosiderină în macrofage
A. feriprivă	+++	↓	↓	↓	0	0
A. din inflamaţii cronice	+/–	↓	↑	↑	↓/0	↑
Talasemie	+++	↑	↑	↑	↑	↑
A. din intoxicaţia cu Pb	+p. bazofile	↑	↑	↑	↑	↑
A. piridoxino-sensibile	+	↑	↑	↑	↑	↑
Anemii sideroacrestice	+++	↑	↑	↑↑	Ţinelari	↑↑

Complicaţiile anemiei feriprive

Se explică prin hipoxia cronică şi prin reducerea activităţii enzimelor tisulare:

- susceptibilitate crescută la *infecţii*;
- *insuficienţă cardiacă* (în anemiile foarte severe);
- *hipotonie musculară* şi secundar un *retard al dezvoltării motorii*;
- *anorexia şi iritabilitatea*, accentuate paralel cu creşterea deficitului de Fe, creează un cerc vicios cu agravarea problemelor alimentare şi a deficitului ponderal;
- anemia severă şi prelungită determină *leziuni ale mucoasei digestive + enteropatie exsudativă* cu accentuarea pierderilor de Fe, la care se adaugă şi pierderi de proteine.

Măsuri terapeutice

1. Profilaxia:

• *Profilaxia antenatală*: urmărirea sarcinii şi o dietă echilibrată şi bogată în Fe. Supravegherea valorilor Hb la gravidă. În trimestrul al III-lea – Hb < 13g% şi Ht < 40% impun administrarea de Fe p.o. în doză de 50-100 mg/zi.

• *Profilaxia neonatală*: ligatura cordonului ombilical după încetarea pulsaţiilor (asigură un aport de 40-60 mg Fe), alimentaţia naturală precoce sau formule îmbogăţite cu Fe.

• *La sugar*: alimentaţia naturală cu diversificarea mai precoce (3-4 luni) a celor alimentaţi artificial (treptat – carne, gălbenuş, ficat, preparate solide cu conţinut bogat de Fe).

• *Administrarea profilactică de Fe* p.o.: sugarii cu risc crescut (prematuri, hipotrofie la termen, gemelaritate, născuţi la termen dar din mame anemice).

***Recomandări pentru profilaxie*:**

- 2-4 mg Fe elem/kgc/zi, de la 2-3 luni (prematur);
- 1 mg Fe elem/kgc/zi, de la 6 luni (normoponderali);
- durata – în general până la vârsta de 1 an.

2. Tratamentul curativ:

Terapia cu fier per os:

- indicată în majoritatea cazurilor, şi la valori reduse Hb în absenţa semnelor decompensării cardio-vasculare sau a infecţiilor severe;
- dozele terapeutice: 4-6 mg Fe elem/kgc/zi, în 2-3 prize, între mese (favorizează absorbţia). Administrarea pe stomacul plin poate fi adesea impusă de frecvenţa crescută a fenomenelor iritative gastro-intestinale.

Eficienţa:

- ameliorarea subiectivă: scăderea iritabilităţii şi creşterea apetitului la 24-48 h de la începerea tratamentului;
- criza reticulocitară în ziua 5-7 de tratament;
- normalizarea Hb în săptămâna 2-3;
- întreruperea după 2-3 luni – timpul necesar refacerii stocului marţial.

Tratamentul nu se întrerupe în cazul scaunelor închise la culoare sau a tulburărilor digestive minore, ci doar în cazul vărsăturilor, diareei, durerilor abdominale colicative.

Măsuri adjuvante: vitamina C (acid ascorbic) doză de 250-500 mg/zi, p.o. La sugarii cu rahitism carenţial se vor administra concomitent şi dozele terapeutice de vitamina D_3 + Ca.

Preparatele utilizate în practica medicală curentă sunt diverse săruri de fier. *Fumaratul feros* reprezintă preparatul de elecţie.

Terapia cu fier injectabil

Rar indicat, rezervată pentru: intoleranţă digestivă severă (MPC) cu malabsorbţie severă, sângerări cronice, intoleranţa la administrarea p.o. (după ce s-au utilizat doze progresive şi s-a făcut şi schimbarea preparatului), lipsa de cooperare a familiei.

Fier polimaltozat (fiole 2 ml = 100 mg); doze 25-50 mg (0,5-1 ml) i.m., la 2-3 zile, 1-3 administrări.

Răspunsul terapeutic nu apare mai rapid decât în cazul administrării p.o.

Transfuzia de sânge sau masă eritrocitară

– Hb < 4-5 g% + semne de decompensare cardio-vasculară şi/sau infecţii severe.

– Masă eritrocitară izogrup, izoRh.

– 2 ml ME/kg cresc valoarea Hb cu 1 g%.

Estimarea cantităţii totale necesare pentru o valoare a Hb ≥ 11 g%, plus eventualele peirderi.

Administrată fracţionat, în 2-3 prize.

Cantitatea/transfuzie – 2 – 10 ml/kg.

Ameliorarea dietei: reprezintă o măsură esenţială – reducerea excesului de lapte, utilizarea formulelor îmbogăţite cu Fe, introducerea alimentelor bogate în Fe: carne, gălbenuş, vegetale verzi, cereale cu fier.

Prognostic

În carenţa de aport, este favorizat de diagnosticul cât mai precoce şi instituirea rapidă a tratamentului, evitând apariţia complicaţiilor legate de rezistenţa la infecţii, funcţia digestivă (leziunile secundare, agravante), dezvoltarea somato-psihică ulterioară.

În restul cazurilor – dependent de rezolvarea cauzei determinante.

După realizarea corecţiei anemiei, este esenţială asigurarea în continuare a dietei echilibrate, cu un aport suficient de fier.

Tabelul 4

Preparate	Forma de prezentare	Fe elemental	Doza
Fier bivalent (p.o.)			
Gluconat feros			
• Ferglurom	fiole buvabile	12 mg/ 5 ml	< 12 l: 2.5 ml (2%) x 3/zi (150 mg glucomat feros)
	5 ml (2%) 100 mg	14 mg/ 5 ml	1-6 ani: 5 ml (2%) x 3/zi (300 mg)
	5 ml 4% (200 mg)	50 mg/ 5 ml	6-12 ani: 5 ml (4%) x 2-3/zi (400-600 mg)
Fumarat feros	flacon 100 ml sol. 3%;	50 mg/ml	sugari 2,5 ml (25 mg)/zi - 5 ml (50 mg)/zi
• Ferronat	(5 ml = 150 mg fumarat feros)		> 1 an 5 ml -7,5 ml/zi
			2-6 ani 5 ml % 2-3 ml/zi
• Ferrum Hausmann	flacon 150 ml sirop	50 mg/ml	sugari 25-50 mg fier/zi 0,5-1 ml/zi
			1-12 ani 50-100 mg fier/zi 1-2 ml/zi
	flacon 30 ml sol. uz int.		sugari 5 pic. → 15 pic-/zi în mai multe prize
			1-12 ani 15 pic- de 1-2 x /zi
			> 12 ani 15 pic. de 2 x/zi
Sulfat feros			
• Ferro Gradumet	cp. 325 mg sulfat feros	105 mg/cp.	> 12 ani 1 cp./zi
Glutamat feros			
• Glubifer	draj. 100 mg	20-22 mg/draj.	> 3 ani 1-2 dj./zi
• Glutamat feros	fiole buvabile		
• Fier trivalent (p.o.)	2% (5 ml) 100 mg	21-22 mg	1-3 ani 1-2 fiole (2%)/zi, 3-6 ani 2-3 fiole (2%)/zi
	4% (10 ml) 200 mg	43 mg	
Dextriferon			
• Fier polimaltozat	fiole buvabile 2 ml (5%)	100 mg/2 ml	
Fericolinat			
• Fer-sol	flacon 15 ml sol. uz int.	50 mg/1 ml	sugari: 10 pic. x 3/zi
	200 mg/ml (colincitrat Fe)	1 ml = 30 pic	2-6 ani: 15 pic. x 3/zi
			6-10 ani: 20 pic. x 3 zi
Fier trivalent (i.m.)			
Dextriferon			
• Fier polimaltozat	fiole 2 ml (5%)	100 mg/2 ml	sugari < 5 kg. 0,25 ml = 25 mg; i.m. 2-3 doze la 2 zile
• Ferrum Hausmann	fiole 2 ml (5%)	100 mg/2 ml	sugari 5-10 kg. 0,50 ml = 50 mg, i.m. 2-3 doze la 2 zile
			copii mari 1-2 ml i.m. 2-3 doze la 2 zile interval

10.1.2. ANEMIILE MEGALOBLASTICE

Definiție

Anemiile megaloblastice sunt anemii rar întâlnite la copil, datorate carenței vit. B_{12} și/sau acidului folic (AF), ce produc o suferință celulară generalizată, a cărei expresie hematologică este reprezentată de *macrocitoză periferică + megaloblastoză medulară*.

Patogenie

AF și vit. B_{12} sunt cofactori esențiali în sinteza nucleoproteinelor, coenzime în sinteza acizilor nucleari (AN).

AF se transformă în acid folinic în prezența vitaminei C.

Absorbția vit. B_{12} – are loc prin cuplarea cu factorul intrinsec[1]. Complexul vit. B_{12} – factor intrinsec → absorbția în ileonul terminal (receptori specializați).

Carența AF și/sau vit. B_{12} perturbă maturarea și diviziunea celulară normală.

Transformarea megaloblastică a măduvei la copil poate avea loc în mai multe situații:

- deficite nutriționale de AF;
- deficit de vitamină C asociat unui aport redus de folați;
- carența aportului sau absorbției[2] de vit. B_{12} – situație foarte rară la copil.

Megaloblastul reprezintă expresia hematologică a deficitului de sinteză a ADN, cu consecințe:

- sinteza ARN disproporționat de mare față de ADN → *modificarea raportului nucleo-citoplasmatic (N-C)*;
- perturbarea diviziunii → maturare normală a C, dar încetinită a N → *asincronismul de maturare N-C*;
- favorizarea *hemolizei intramedulare și eritropoiezei ineficace*, cu *eliberare întârziată în periferie a megaloblaștilor*;
- anemia duce la stimularea eritropoiezei + *hiperplazie eritroblastică*, ce au drept efect accentuarea carenței AF/vit. B_{12}.

Forme clinice

Deficitul de acid folic

Clinic

Debutul: la vârsta de sugar sau copilul mic 2-3 luni (prematur); 5-6 luni (născuți la termen). Explicat prin necesarul de 10 ori mai mare decât la adult, asociat unor rezerve mici la naștere (prematuritate).

Semne nespecifice: paloare, hipotonie, creștere ponderală deficitară, anorexie, vărsături, diaree cronică, sindrom celiac.

Formele severe: manifestări hemoragice secundare trombocitopeniei.

Deficitul asociat al vitaminei C → semne de scorbut.

Tulburările neurologice și afectarea mucoasei bucale – lipsesc la copil.

---

[1] Glico-proteină secretată de mucoasa gastrică.

[2] Lipsa factorului intrinsec gastric.

Hematologic

1. Sânge periferic:

– anemie severă – Hb < 4-5 g%, *macrocitoză* (VEM > 90 fL), *poikilocitoză, anizocitoză, normocromie* (hipocromia apare în carență marțială asociată);

– *reticulocite* < 15‰, cu elemente ale seriei roşii *nucleate* şi *megaloblastice*;

– *leucocite*: mari, în număr mic, hipersegmentate (> 5% din PMN cu 5-6 segmente);

– *trombocitele*: mari, în număr redus.

2. Măduva hematogenă – aspectul său este elementul principal în diagnosticul pozitiv:

– seria roşie: *hipercelularitate, transformarea megaloblastică, asincronism N-C + maturare întârziată cu precursori normali*;

– seriile granulocitară şi megacariocitară: *megaloblastoza – metamielocite + megacariocite gigante, hipersegmentate*;

– *sideroblaştii* medulari sunt în număr crescut.

Biochimic

1. Sideremia > limita superioară a normalului.

2. Nivelul seric al folaților (n = 5-20 ng/ml) < 2-3 ng/ml. Doză test de acid folic (50 mg) duce la ameliorarea hematologică în ~ 72 de ore.

3. Nivelul acidului folic intraeritrocitar scăzut (n = 50-150 ng/ml).

4. Excreția urinară de acid form-imino-glutamic, crescută > 17 ng% după administrarea de histidină.

Etiologia

1. *Rezerve insuficiente la naştere*

– prematuritate

2. *Carența de aport* – mai frecventă la:

– foşți prematuri ce au şi un deficit de vitamină C;

– sugarii alimentați de perioade lungi cu:

– lapte de capră (carențat în AF şi vit. B_{12});

– formule de lapte fără supliment de AF;

– anorexii severe, de durată.

Laptele uman şi de vacă au cantități suficiente de AF ce acoperă necesarul fiziologic (20-50 mg/zi).

3. *Absorbția redusă* – în afecțiuni ale intestinului subțire (jejunul).

– *sindroamele de malabsorbție* – boala celiacă, mucoviscidoză, diareile cronice;

– *deficit congenital specific al absorbției AF* asociat *celui de transport AF în SNC* manifestat prin megaloblastoză şi encefalopatie cronică convulsivantă.

4. *Consumul crescut* – stări patologice cu *turn-over* celular intens în condiții de aport dietetic inferior cerințelor:

– anemii hemolitice cronice;

– boli neoplazice.

5. *Anomaliile de absorbție sau de metabolizare* – medicamente care acționează prin mecanism competitiv:

– citostatice (methotrexat);

– antiepileptice (fenobarbital, fenitoin, primidon);

– tuberculostatice (HIN, cicloserină);

– chimioterapice antibacteriene (biseptol, nitrofurantoin, pirimethamina).

Tratamentul cu acid folic

1. *Carențele de aport*: 5-10 mg/zi p.o. şi corecția dietei. Eficiența – criza reticulocitară – 3-4 zile de tratament; normalizarea hematologică: 7-21 zile.

2. *Administrarea profilactică*: 25-50 mg/zi prematurilor < 1 700 g în primele 3 luni (absorbția AF redusă).

3. *Anemiile hemolitice cronice*: tratament discontinuu cu 2-5 mg/zi, p.o., 10-15 zile/lună.

4. *În restul cazurilor*: tratament *continuu*, până la rezolvarea cauzei.

5. Se asociază vit. C, 200 mg/zi p.o.; în malnutriție şi vitamina B_{12}.

Deficitul de vitamină B_{12}

Clinic

Anemie foarte rar întâlnită în pediatrie, mai caracteristică copilului mare, la care tabloul clinic şi hematologic este asemănător adultului.

Debutul poate fi:

– precoce (rar) > 9 luni – 10 luni când sunt epuizate rezervele din viața intrauterină;

– tardiv (majoritatea) > 3 ani.

Manifestări

– paloare cu tentă subicterică;

– digestive (diaree trenantă, anorexie);

– neurologice (ataxie, parestezii la extremități, hipo- sau areflexie osteo-tendinoasă, clonus, Babinski +);

– glosita Hunter o diferențiază de alte anemii megaloblastice.

Hematologic

1. *Periferia*

– *anemia severă*, scăderea numărului de He, *macro-, megalocite* (VEM > 100 fL), *anizo-, poikilocitoză, normocromie* (CHEM = n), He cu *inele Cabot* şi *corpi Jolly*;

– *reticulocite* scăzute ca urmare a eritropoiezei ineficace;

– *seria granulocitară*: aspect gigant şi hipersegmentat, număr uşor scăzut;

– *seria trombocitară*: număr redus; dimensiuni mari.

2. *Măduva*

– *seria roşie* hiperplazică, cu două populații distincte: *megaloblastică* > 40-60% (n < 25%) şi *eritroblastică*;

– *seria granulocitară* şi *megacariocitară* suferă *transformare megaloblastică*;

– aspectul de ansamblu este de deviere la stânga cu bazofilie intensă – *„măduvă albastră"*;

– *sideroblaşti* > 50-80%, secundar *eritropoiezei ineficace* şi *hemolizei intramedulare*.

Biochimic:

1. *Sideremia*: crescută.
2. *Bilirubina* ~ crescută prin hemoliza intramedulară (BRI).
3. *Concentraţia serică a vitaminei* B_{12} (n = 300-400 pg/ml): < 100 pg/ml.
4. *Testul Schilling* → diferenţierea deficitului de absorbţie de o carenţă de aport.

– saturarea: 1 000 mcg B_{12} i.m. şi B_{12} marcată cu Co^{57} p.o.;

– dozarea radioactivităţii urinare la 48 h (normal 10-30%, patologic < 2%);

– corecţia testului prin administrarea a 30 mg factor intrinsec evidenţiază deficitul factorului (interes redus la copil prin incidenţa scăzută a acestei forme);

– lipsa corecţiei orientează spre o malabsorbţie a vit. B_{12} de alte cauze (mai frecventă la copil).

Etiologie

1. *Carenţa de aport*: (foarte rară) – sugarii alăptaţi de mame vegetariene; regimuri strict vegetariene; anorexii severe şi prelungite.
2. *Scăderea secreţiei de factor intrinsec gastric şi anticorpi antifactor intrinsec, anti-parietali gastrici* (A. pernicioasă, A. Biermer). Testul Schilling corectat după factor intrinsec. Foarte rară; tratament substitutiv cronic cu vitamina B_{12}.
3. *Absorbţie insuficientă de cauză intestinală*:

• primitivă

– deficitele congenitale de absorbţie selectivă – *boala Imerslund* cu debut > 2 ani ± proteinurie;

– deficitul izolat de factor intrinsec gastric (foarte rar la copil).

• secundară

– infestările cu *Diphyllobothrium latum* (Botriocefal);

– enterite regionale;

– postrezecţii intestinale.

Tratamentul cu vitamina B_{12}:

– iniţial – 100 mcg/zi i.m., 10-15 zile;

– întreţinere – minim 60 mcg/lună i.m.

Anemia pernicioasă:

– 30-50 mcg/zi i.m. minim 14 zile până la doza totală de 1 000-5 000 mcg

– apoi întreţinere 100 mcg/lună i.m. toată viaţa.

10.1.3. ANEMIILE HEMOLITICE

Definiţie

Anemiile hemolitice sunt anemii normocrome, normocitare, regenerative, de cauză periferică, produse prin liza în exces a He, a căror DMV < 100-120 zile.

Etiopatogenie

Hiperhemoliza

1. Fragilitate anormal de crescută a He (*hemoliză corpusculară*).
2. Agresiune extremă asupra He (*hemoliză extracorpusculară*).

Sediul principal – SRE (splină, ficat, măduvă hematogenă) ± intravascular.

Severitatea anemiei depinde de:

– importanţa hemolizei;

– intensitatea regenerării medulare.

Compensarea prin regenerare medulară eficientă – hiperhemoliza < de 4-6 ori hemoliza normală.

Mecanisme etiopatogenice – clasificare

Anemiile hemolitice corpusculare

1. Defecte ale membranei eritrocitare:

– sferocitoza ereditară, eliptocitoza ereditară, stomatocitoza ereditară;

– hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

2. *Defecte ale enzimelor intra-eritrocitare*:

– calea glicolitică (ciclul Embden – Meyerhof) – *deficitul de piruvat – kinază* (*P.K.*);

– şuntul hexozo-fosfaţilor – *deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6-P-D)*.

3. *Defecte ale hemoglobinei*:

– cantitative – *hemoglobinoze*;

– calitative – *hemoglobinopatii*.

Anemiile hemolitice extracorpusculare

1. Plasma

– auto-anticorpi sau izo-anticorpi → *anemii hemolitice cu mecanisme imune*;

– substanţe toxice → *anemii hemolitice cu mecanism toxic*;

– agenţi infecţioşi cu potenţial hemolizant → *anemii hemolitice intrainfecţioase*.

2. Endoteliul vascular

– *anemii hemolitice microangiopatice*

Caracteristicile anemiilor hemolitice sunt consecinţele hiperhemolizei şi regenerării medulare.

Tabelul 5

Clinice:
1. Paloare cutaneo-mucoasă
2. Subicter sau icter
3. Splenomegalie, hepatomegalie (anemii hemolitice cronice)
4. Urine hipercrome (urobilină crescută); aspect de „vin de Porto" (hemoglobinuria din hemolizele intravasculare)
5. Scaun intens colorat (stercobilinogen crescut)

Paraclinice:
Sânge periferic
anemie normocromă, normocitară
regenerativă: R > 15‰
Biochimic
sideremie crescută
hiperbilirubinemie cu creşterea BRI
urobilinogen urinar crescut
stercobilinogen fecal crescut > 300 mg/zi
haptoglobina scăzută sub valorile normale (20-200 mg%)
DMV a eritrocitelor (determinată cu Cr^{51}) < 100 zile
Măduvă hematogenă
Hiperplazie eritroblastică medulară cu inversarea raportului normal între seria roşie şi albă.

ANEMII HEMOLITICE CORPUSCULARE PRIN DEFECT DE MEMBRANĂ

Sferocitoza ereditară (boala Minkowski – Chauffard; icter hemolitic congenital)

Definiţie

- anemie hemolitică *transmisă AD*, uneori se descrie şi o posibilă trăsătură recesivă/mutaţie;
- defect de sinteză a *spectrinei*[1] ce determină forma caracteristică a He – *microsferocite*;
- clinic – episoade intermitente de *hemoliză, icter şi anemie* moderată până la severă.

Microsferocitele se caracterizează prin:
– *rezistenţă scăzută la deformări* – sinusoidele splenice au diametrul mai mic decât restul capilarelor, de aceea ele sunt sediul principal al hemolizei;
– *permeabilitatea membranară crescută* pentru $Na^+ + H_2O$, ceea ce determină consum crescut de glucoză şi ATP pentru funcţionarea pompei de Na^+ (în sinusoide, cantităţile de glucoză şi ATP sunt mai scăzute – alt factor favorizant).

[1] Proteină din structura membranei eritrocitelor.

Semne clinice

Debutul
• Neonatal: (rar) cu *icter intens* (diagnostic diferenţial cu incompatibilitate de grup; ambele se caracterizează prin prezenţa de sferocite);
• În copilărie: insidios cu *subicter/icter, astenie, paloare* şi *splenomegalie*.
• Şcolar – adolescent: cu *paloare, icter, splenomegalie, hipotrofie staturo-ponderală*.

În evoluţie
• *Crize acute de deglobulizare*:
– febră, astenie, dureri abdominale, accentuarea palorii icterului, ~ Hb-urie;
– favorizate de infecţii intercurente (virale, bacteriene).
• Crize de aplazie medulară (uneori).

Paraclinic

1. *Anemia moderată*: 9-10 g%, reticulocitoză (excepţie – episoadele aplazice).
2. *Microsferocitele*
– > 15-20% pe frotiul periferic;
– *mici* (ϕ < 7 μ), *rotunde, hipercrome* (CHEM > 35%);
– *volum mare* raportat la *suprafaţă* şi *lipsa porţiunii centrale decolorate*.
3. *Leucocite şi trombocite* în număr normal.
4. *Măduva*: hiperplazie eritroidă (anemie hemolitică cronică), cu excepţia episoadelor de hipoplazie/aplazie când eritropoieza este foarte redusă.
5. *Rezistenţa osmotică scăzută* a hematiilor reprezintă principalul test diagnostic.
– determinată de forma sferică a eritrocitelor;
– hemoliza începe la 0,8% NaCl şi este totală la 0,4% NaCl;
– n = 0,35 – 0,45% (0,52-0,30% prin metoda fotometrică).
6. Rezistenţa osmotică scăzută după incubare la 37°C 24 h → 0,75 – 0,15% NaCl.
7. *Testul autohemolizei după incubare 48 h* arată prezenţa a peste 10-50% microsferocite, cu normalizare (< 4%) după reincubare incubare cu glucoză sau ATP.
8. *BRI, SB fecal* crescute.
9. *Testul Coombs* negativ.
10. *Electroforeza – Hb* normală.

Complicaţiile

1. *Icterul* grav în perioada neo-natală.
2. *Crizele aplastice* precipitate de infecţii.
3. *Transformarea megaloblastică* medulară (în lipsa suplimentării cu AF).

4. *Litiaza biliară.*
5. *Complicațiile infecțioase postsplenectomie.*

Tratament

1. *Exsanguinotransfuzia* – când debutul se face cu icter grav neonatal.
2. *Episoadele aplastice*: transfuziile de ME + tratamentul infecției precipitante.
3. *Suplimentare cronică cu AF* – pe perioada hemolizei.
4. *Splenectomia* reprezintă măsura terapeutică de elecție:
– vârsta > *6 ani* (riscul infecțios mai redus);
– urmată e profilaxie cu *penicilină*;
– precedată de vaccinare anti-*pneumococică*, eventual *meningococică, H. influenzae B.*

Evoluție, prognostic

• Favorabilă când splenectomia s-a făcut la momentul oportun.
• După splenectomie:
– dispar anemia, reticulocitoza și icterul, DMV se normalizează;
– persistă microsferocitele, rezistența osmotică scăzută, fără consecințe clinice;
– riscul litiazei biliare depinde de oportunitatea momentului intervenției chirurgicale.

ANEMII HEMOLITICE PRIN DEFECTE ENZIMATICE INTRAERITROCITARE

Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6-PD)

Definiție

Este o anemie hemolitică ereditară, secundară deficitului enzimei G-6-PD ce aparține căii glicolitice, caracterizată prin episoade hemolitice acute, secundare expunerii la agenți oxidanți sau suprasolicitării metabolice a hematiilor.

Etiopatogenie

• Transmitere recesivă X-linkată, fiind manifestă la sexul masculin;
• Mai rar sunt descrise și forme homozigote, clinic manifeste la sexul feminin.

1. Varianta normală a enzimei (B^+) prezentă la rasa albă.
2. Variantă normală (A^+) a enzimei, prezentă la o parte din rasa neagră.

Există o formă labilă a G-6-PD (în celulele tinere) caracterizată prin deteriorare rapidă.

Manifestările clinice depind de nivelul activității enzimatice.

Evoluția – crize de hemoliză acută la 1-2 zile de la expunerea la agenți oxidanți; – tablou de anemie hemolitică cronică (rar).

Sunt cunoscute în prezent aprox. 150 variante ale enzimei:

1. Varianta mediteraneeană (M sau B);
   – absența cvasi-totală a activității enzimei (< 1% din normal), inclusiv în celulele tinere, $T_{1/2}$ ~ de ordinul orelor;
   – răspândită în regiunile sudice ale Europei, inclusiv în țara noastră;

   – prin gravitatea sa, se poate manifesta chiar din perioada neonatală prin hemoliză și icter sever.
2. Varianta (A^-) enzima are $T_{1/2}$ ~ 14 zile:
   – frecventă la populația de culoare;
   – activitate enzimatică 5-15% din normal, cu forme mai puțin grave și caracter autolimitat.

Deficitul G-6-PD determină o cantitate insuficientă de glutation redus (ce are rol de protecție față de acțiunea oxidanților). Contactul cu agenții oxidanți duce la denaturarea Hb cu oxidarea grupărilor sulfhidril și disocierea hemului de porțiunile globinice, cu formarea *corpilor Heinz* ce reduc elasticitatea membranei determinând hemoliza.

Hemoliza intravasculară are loc când He sunt foarte sever afectate.

Tabelul 7. Substanțe ce determină hemoliza la persoanele cu deficit de G-6-PD

Antimalarice: chinina, primachina, mepacrina
Sulfamide, sulfone: sulfazoxazol, sulfanilamida
Biseptol
Nitrofurani: nitrofurantoin
Antibiotice: cloramfenicol, HIN
Analgetice, antipiretice: acid acetil-salicilic, fenacetina, amidopirina, antipirina
Albastru de metilen
Vitamina K sintetică, în doze mari
Acid nalidixic
Naftalină, chinidină, probenecid
Boabe crude de fasole (specia *Vicia fava*)

Semne clinice

– expunerea la substanțe **oxidante** sau în evoluția unor **infecții**;
– paloare și subicter sau icter brutal instalate;
– *la nou-născut*: icter cu BRI; ~ valorile > 20 mg% impun exsanguinotransfuzia (risc de icter nuclear);
– semnele de anemie hemolitică cronică severă, fără evidențierea expunerii la agenții favorizanți (rar).

Favismul = forma severă de hemoliză acută secundară ingestiei boabelor crude de fasole din specia *Vicia fava* (mai frecvent în Europa de Sud).

Paraclinic

Anemie normocromă, normocitară cu *corpi Heinz* (evidențiați prin colorație cu albastru de Nil/violet de metil); aceștia dispar după 3-4 zile de la debut. Reticulocitele cresc după primele 2-3 zile.

Măduva hematogenă are aspect de hiperplazie eritroidă.

Testele specifice de diagnostic:
– testul de stabilitate al glutationului celular;
– testul cu albastru de cresil;
– testul spotului fluorescent;
– testul de reducere al met-Hb;
– concentrația eritrocitară G-6-PD scăzută (n 6,63 ± 1,10 UI/g Hb). Valorile normale după o hemoliză severă se explică prin apariția de He tinere cu nivel temporar suficient de G-6-PD. În aceste cazuri, determinarea se va repeta în convalescență (> 2-3 săptămâni).

Complicații
– Icterul sever, în perioada neonatală prin expunerea la agenți oxidanți ~ icter nuclear.
– Episoadele severe de deglobulizare determină anemie acută gravă cu IC, IRA, șoc.

Diagnostic diferențial
– Eritroblastoza fetală și cu incompatibilitatea de grup (ABO).
– Anemiile hemolitice dobândite – debutul precoce și Coombs negativ.
– Microsferocitoza – absența microsferocitelor, rezistența osmotică normală/foarte ușor scăzută, lipsa corecției complete a testului de autohemoliză cu adaos de glucoză.

Tratament
În hemolizele acute – transfuziile ME.
Între episoade – evitarea agenților oxidanți, acidozei și hipertermiei (infecții bacteriene/virale).

Evoluție, prognostic
– Episoade acute de deglobulizare, induse de substanțele oxidante.
– Evoluție cronică – cazuri rare.
– Între episoade, examenul clinic și investigațiile sunt normale.
Evoluția
– mai severă în deficit marcat (M) necesită în episoadele acute transfuzii de ME;
– forma (A^-) autolimitată prin producția de elemente tinere de la nivel medular.
Prognosticul: ameliorat prin cunoașterea și evitarea expunerii la agenți oxidanți.

ANEMII HEMOLITICE PRIN TULBURĂRI ALE HEMOGLOBINOSINTEZEI

Sindroamele talasemice:
– grup heterogen de anemii hemolitice ereditare cu transmitere autozomală recesivă:
– 1 părinte heterozigot – riscul este de 50%;
– 2 părinți heterozigoți – riscul este de 75% (50% heterozigoți, 25% homozigoți, 25% indemni);

– scăderea producției de Hb normală datorită sintezei reduse/absente a unuia din lanțurile globinice;
– anemie hipocromă, microcitară, hipersideremică cu eritropoieză ineficientă.

Hb fiziologice:
– Hb Gowers I (4 ε), Hb Gowers II (2 α 2 ε) – embrion;
– Hb F (2 α, 2 γ): afinitate O_2, alcalino-rezistență, 70-80% din Hb totală la nou-născut; în mod normal scade progresiv astfel încât la 1 an < 1%.
– Hb A_1 (2 α, 2 β), 96-97% din Hb adultului.
– Hb A_2 (2 α 2 δ), 2-3% din Hb adultului.
– Hb A_3 îmbătrânirea Hb în hematii.

Anomalia genetică se referă la sinteza unuia dintre lanțurile globinice ceea ce duce la formarea unei Hb cu structură normală, dar anormală cantitativ.
– α – talasemie – afectată sinteza lanțurilor α;
– β – talasemie – afectată sinteza lanțurilor β.
Sinteză compensatorie
– lanțuri γ (homozigoți β-talasemie) – Hb F;
– lanțuri δ (forma heterozigotă) – Hb A_2.

Sinteza în exces a lanțurilor normale determină formarea de tetrameri nepereche, insolubili, care precipită și induc alterări membranare ce stau la baza procesului de hemoliză. Hemoliza are loc atât în SRE, cât și la nivel medular, cu următoarele consecințe:
– anemia hemolitică cronică severă cu depunere Fe în viscere;
– eritropoieza ineficientă cu focarele de eritropoieză extramedulară.

Tabelul 8. Forme clinico-genetice de β-talasemie (modificat după Șt. Berceanu)

Forma genetică	Forme clinice	Denumire	Defectul genetic
Homozigot	Anemia severă	Talasemie majoră Anemia Cooley Anemie mediteraneeană Anemie von Jaksch	2 gene de β-talasemie (debut precoce)
	Anemie moderată	Talasemie intermediară	2 gene de β-talasemie (debut tardiv)
Heterozigot	Asimptomatici[1] anemie ușoară	Talasemie minoră	o genă normală β-globinică o genă de β-talasemie
	Asimptomatici	Talasemie minimă	defect mut al lanțului β-globinic

[1] În cursul sarcinii, femeile pot deveni simptomatice.

β-Talasemia majoră (Anemia Cooley, Anemia mediteraneeană).
Etiopatogenie

Reprezintă forma homozigotă a anomaliei genetice.

Anomalia se referă la genele reglatoare care controlează rata de sinteză a lanțurilor globinice.

Frecvența genei în diferitele regiuni ale lumii variază între 5-20%, în România, frecvența genei în populația generală este apreciată la 5%. Se constată o frecvență mare în anumite grupuri etnice (presupunându-se intervenția unor factori mutageni): mediteraneeni, Orientul Mijlociu și Apropiat, Asia de S-E. Tipul mutației este de obicei specific fiecărui grup etnic.

Gena cu prevalență crescută în aceste regiuni este frevent asociată rezistenței față de malarie (ca și cea din deficitul de G-6-PD).

Forma β^+ (sinteză insuficientă a lanțurilor β):
- Hb A scăzută;
- HB A_2 normală/scăzută/crescută;
- Hb F 10-90% din totalul Hb.

Forma β^- (absența totală a sintezei lanțurilor β)
- Hb A absentă;
- Hb A_2 crescută;
- Hb F crescută, la naștere poate reprezenta 100% din totalul Hb.

Clinic

- *debutul* insidios are loc, în general, după vârsta de 6-7 luni;
- *paloare* cutanată și mucoasă progresivă, subicter, diminuarea apetitului, deficit ponderal, mărirea abdomenului, HSM;
- *modificări osoase* (la nivelul feței) – craniul în turn, oasele malare proeminente, hipertelorism, hipertrofia maxilarului, bose frontale;
- „facies mongoloid" – consecința hiperplaziei medulare;
- *hipotrofie musculară*, accentuarea *HSM*;
- coloratia palid-subicterică, teroasă (hemocromatoza cutanată);
- modificările clinice direct proporționale cu vârsta și îngrijirea incorect supravegheată.

Paraclinic

Sânge periferic:
- *anemia*: Hb < 4-5%, hipocromă (CHEM < 33%), microcitară (VEM < 70-80 fL), hipo/aregenerativă;
- *frotiul periferic*: anizopoikilocitoză cu policromatofilie, He cu forme bizare, anulocite, hematii „în semn de tras la țintă";
- *eritropoieza ineficace*: eritroblaști (300% de leucocite, mai multe postsplenectomie), He cu corpi Jolly și punctații bazofile, reticulocite < 2-6‰;
- *leucocitele* 10-20 000/mm^3 stimulare mielopoietică + elemente tinere (periferie);
- *trombocitele* = normale/ușor crescute (în absența hipersplenismului); la splenectomizați se asociază trombocitoză.

Măduva: eritroblastoză, raportul G/E → 0,2 (n = 4), deviere la stânga + bazofilie prin imposibilitatea maturării cu hemoliză intramedulară. Coloratia Perls evidențiază sideroblaști crescuți (eritropoieza ineficace, utilizare redusă a Fe).
- sideremia crescută;
- capacitatea de saturare a tarnsferinei → zero (saturare maximă a situsurilor pentru Fe);
- hiperbilirubinemie cu predominanța BRI;
- urobilinogenul, stercobilinogenul crescute;
- electroforeza Hb – este metoda de stabilire a diagnosticului pozitiv;
- homozigoții Hb F 30-90%;
- heterozigoții Hb A_2 > 3,5%;
- DMV a hematiilor (Cr^{51}) – scăzută;
- Rx. de craniu: craniu „în perie", subțierea tablelor internă și externă parietale, lărgirea diploei, prezența de spiculi.
- Rx. de oase lungi: subțierea corticalei, canal medular larg, creșterea transparenței.
- Rx. cardiopulmonară:
- hemosideroză pulmonară, cardiomegalie;
- uneori se constată formațiuni pseudotumorale paravertebral (focare de eritropoieză extramedulară);
- Probe hepatice: suferință hepatică cronică: sindrom citolitic moderat și sindrom hepatopriv.
- Ecografia abdominală:
- dimensiuni și ecogenitale hepato-splenice, venă portă și venă splenică;
- litiaza biliară.
- ECG, ecocardiografia: tulburări de ritm, semnele sugestive ale cardiomiopatiei secundare hemocromatozei miocardice.

Tratamentul are caracter suportiv

Transfuzii de ME izogrup, izo-Rh.

Pentru obținerea Hb > 10-11 g% intervalul între transfuzii – 3-4 săptămâni.

Acest tip de regim transfuzional are avantajul prevenirii hiperhemolizei ce accentuează hemocromatoza, a apariției focarelor de eritropoieză extramedulară (HSM), a insuficienței cardiace, și asigură o ameliorare a creșterii somatice.

Terapia chelatoare de fier

Depunerea de Fe se explică prin:
- deglobulizarea cronică și eritropoieza ineficace;
- regimul transfuzional cronic;
- 500 ml sânge transfuzat → 200 mg Fe ce depășesc posibilitățile de eliminare fiziologică.

Desferoxamina (Desferal)
- 40 mg/kg/zi, s.c./i.v./i.m.;

– cu o pompă de perfuzie, lent, 9-12 ore (în somn), de 5-6 ori/săptămână;

– 1-2 g desferal i.v. la fiecare transfuzie (max. 100 mg/kg/zi);

– periodic se determină nivelul feritinei serice care nu trebuie să depăşească 1 000 ng/ml;

– mecanismul de acţiune al desferoxaminei – formarea unui complex + Fe eliminat urinar.

Administrarea concomitentă de vitamina C favorizează eliminarea Fe.

Reacţiile adverse:

– indurații nedureroase la locul administrării (tonicitatea crescută a soluției);

– reacții tardive – interferența cu procesul creşterii (< 5 ani).

Deferipron (p.o.) – eficacitate similară, dar reacții adverse mai severe (agranulocitoză).

Splenectomia – indicații:

1. necesarul transfuzional > 250 ml ME/kg corp/an;

2. volumul splinei foarte crescut, tulburări mecanice, dureri/disconfort abdominal;

3. hipersplenism hematologic.

Se impun măsuri de profilaxie antiinfecțioasă asociate splenectomiei.

- *Suplimentare cu acid folic* 2-5 mg/zi p.o., cure de 10-15 zile/lună.
- *Vaccinare anti hepatită B* (Engerix B);
- *Transplantul de măduvă*: tehnică greu de abordat şi comportând riscuri ridicate;
- *Terapia genetică este* metoda de viitor ce va asigura „vindecarea" afecțiunii.

Profilaxia

- depistarea heterozigoților;
- sfat genetic;
- extinderea metodelor de diagnostic prenatal în familiile cu risc.

Complicații

A. *Legate de boală*:

Hemocromatoza – influențează şi prognosticul vital.

– hepatică: fibroză hepatică extensivă → ciroză hepatică;

– miocardică → IC congestivă, aritmii polimorfe – reprezintă cauza decesului;

– pericardita cronică recidivantă;

– glande endocrine/mixte (diabet zaharat, insuficiențe endocrine, pubertate întâziată);

– musculară → miopatia.

Hipoxia cronică anemică, hipotrofia staturo-ponderală, deficitul moderat neuro-psihic;

Rezistență scăzută la infecții acentuată postsplenectomie;

Fracturi osoase: seundare hiperplaziei medulare;

Megaloblastoză medulară, deficitul relativ de AF secundar hemolizei cronice în absența tratamentului substitutiv;

Litiază biliară;

Tulburări trofice – ulcerele de gambă.

B. *Legate de tratament*:

1. Transfuziile de sânge au un risc crescut de izo-imunizare, de infecție cu virusul hepatitic B, C, G sau HIV.

2. Splenectomia are riscurile infecțioase descrise.

Tabelul 9

DIAGNOSTICUL POZITIV AL β-TALASEMIEI

Datele anamnestice	prezența altor cazuri la unii membri ai familiei
Datele clinice	paloare, subiecter/icter, HSM, modificări osoase, hipotrofie staturo-ponderală
Datele paraclinice	anemie hipocromă, microcitară, aregenerativă, hipersideremică + valori crescute Hb F
Diagnosticul antenatal	amniocenteza > 16 săptămâni gestație, în cazurile cu risc

Prognostic

1. Foarte rezervat, supraviețuirea până la vârsta adolescenței este foarte redusă.

2. Speranțele de ameliorare a prognosticului se leagă de extinderea tehnicii transplantului medular şi de progresele în terapia genetică.

β-Talasemia minoră, forma heterozigotă de β-talasemie

Heterozigoții b-talasemie: 25-30% au manifestări clinice, restul sunt asimptomatici.

Manifestări: discretă paloare asociată unei moderate SM.

Paraclinic: anemie – Hb 9-10 g%, hipocromă, microcitară, cu anizocitoză disproporționată față de gradul moderat de anemie.

Diagnostic diferențial cu anemia carențială feriprivă

– trăsături comune: hipocromia şi microcitoza;

– diferă prin valorile normale sau crescute ale sideremiei;

– electroforeza Hb asigură diagnosticul pozitiv prin evidențierea Hb A_2 > 3,5%.

Tratament: nu este necesar.

Contraindicație: administrarea preparatelor de fier.

Depistarea heterozigoților: necesită sfat genetic cu explicarea riscurilor în cazul unui cuplu format din doi heterozigoți.

HEMOGLOBINOPATIILE

Hemoglobinopatiile reprezintă un grup de afecțiuni ereditare caracterizate prin sinteza unor lanțuri globinice anormale. S-au descris până în prezent peste 350 de Hb anormale, rezultate în urma unor mutații punctiforme ale genei structurale, ce determină înlocuirea unui aminoacid al lanțului globinic. În funcție de importanța regiunii afectate, semnele clinice fie pot lipsi, fie se pot manifesta ca anemie hemolitică cronică, cianoză ereditară sau ca policitemie farmilială.

Drepanocitoza (Siclemia, Anemia falciformă, Anemia cu hematii în „seceră")

Reprezintă prototipul de hemoglobinopatie, fiind determinată de prezența în hematii a unei hemoglobinei anormale – hemoglobina S (Hb S). Boala se transmite autozomal dominant, având răspândire aproape exclusivă în populația de culoare.

Hb S se formează prin substituția acidului glutamic cu valina, în poziția 6 a lanțului globinic β. Aceasta are drept rezultat o anomalie de solubilitate a Hb, accentuată în condiții de hipoxie și cunoscută ca *fenomen de siclizare*. Are loc formarea de *tacoizi* – elemente gelatinoase paracristaline ce modifică forma celulei. Consecința este apariția hematiilor în formă de *„seceră"* care favorizează obstrucții ale vaselor mici și scăderea eritrocitelor cu hemoliză secundară.

Forma heterozigotă este în majoritatea cazurilor asimptomatică. Un mic număr de cazuri devin manifeste (tromboze, infarcte viscerale, hematurie), în condițiile expunerii la presiuni scăzute ale O_2. Paraclinic nu se constată modificări, cu excepția *testului de siclizare* pozitiv și prezenței Hb S la electroforeza Hb.

Forma homozigotă are o evoluție severă, debutul (după vârsta de 4-6 luni când dispare efectul protector al HbF față de sinteza anormală a HbS) se face cu paloare, subicter, stagnare ponderală, splenomegalie și dureri osoase (necroze aseptice).

Evoluția prezintă două caracteristici esențiale: pe fondul anemiei hemolitice cronice severe apar episoade acute:

– de tip vasculo-ocluziv (cu tromboze și infarcte în diferite viscere) sau
– crize de sechestrare splenică (risc de șoc hipovolemic) sau
– crize de aplazie medulară precipitate de infecții virale.

Capacitatea de apărare antiinfecțioasă scăzută predispune acești bolnavi la infecții bacteriene sau virale cu evoluție severă care, în plus, prezintă și riscul precipitării unui episod acut trombotic sau de aplazie medulară.

Paraclinic

– Anemie severă cu poikilocitoză, policromatofilie, reticulocitoză, eritroblaști și hematii cu punctații bazofile.
– Leucocite și trombocite crescute.
– Scădere caracteristică a VSH.
– Rezistență mecanică scăzută și osmotică crescută.

– Semnele comune de hemoliză.
– *Testul de siclizare* pozitiv la câteva minute de incubare, hematii *„în seceră"* 90-100%.
– *Electroforeza Hb* – Hb S 90-100%. Uneori se decelează și mici cantități de HbF.

Măsurile de profilaxie și tratament

– prevenirea apariției infecțiilor (vaccinare anti-pneumococică, profilaxie cu penicilină), tratarea lor energică în cazul în care s-au produs;
– evitarea factorilor favorizanți pentru apariția fenomenelor vasculo-ocluzive (hipoxie, acidoză, deshidratare).
– transfuzii de masă eritrocitară (în crizele ocluzive ce nu răspund la hidratare și în episoadele de aplazie medulară).

ANEMII HEMOLITICE EXTRACORPUSCULARE (DOBÂNDITE)

Anemii hemolitice imune (AHI)

Există două tipuri de anemii hemolitice mediate prin mecanism imun:

1. Anemii hemolitice autoimune (prin autoanticorpi).
2. Anemii hemolitice izoimune (prin izoanticorpi, dobândiți în urma transfuziilor sau sarcinii).

Cele mai importante AHI în patologia pediatrică sunt reprezentate de anemiile hemolitice izoimune – eritroblastoza fetală – hemoliză apărută la nou-născut prin transferul transplacentar de anticorpi materni față de hematiile fetale (incompatibilitatea Rh). Celelalte tipuri de anemii hemolitice sunt reprezentate de cele autoimune (autoanticorpi) și de cele induse de diferite medicamente.

Anemiile hemolitice autoimune

Acest tip de anemii sunt rare la sugar, dar ele pot reprezenta o cauză de hemoliză dobândită după vârsta de 1 an. Sunt consecința fixării anticorpilor pe suprafața hematiilor, fixarea și activarea complementului cu efect hemolizant direct sau indirect.

Tipurile de AHI în funcție de anticorpii implicați în producerea lor sunt:

1. *Anemia hemolitică autoimună – I – anticorpi la cald* – anemie hemolitică produsă de o anomalie autoimună extrinsecă la cald ce duce la o scădere a DMV a hematiilor. Are o incidență de 1/75–80 000, cu un vârf de frecvență în primii 4 ani de viață. Raport M = F.

2. *Anemia hemolitică autoimună – II – anticorpi la rece* este produsă de o anomalie autoimună extrinsecă la rece, ce duce la o scădere a DMV a hematiilor. Este forma mai rar întâlnită la copii.

Patogenie

Expunerea la factorii de risc duce la apariția fenomenelor autoimune.

La cald, prin anticorpi incompleți cu activitate maximă la temperatura corpului (37°C), de obicei de tip Ig G, mai rar fiind decelați și cei de tip Ig A.

– alterările membranei hematiilor ce nu mai sunt recunoscute ca proprii;
– formarea de autoanticorpi față de antigenele de pe suprafața hematiilor;

– formarea de complexe imune ce se ataşează la suprafaţa hematiilor;
– hemoliza eritrocitelor prin Ig G şi/sau C_3/C_4;
– distrugerea hematiilor are loc în SRE hepato-splenic, prin fagocitarea hematiilor opsonizate de către macrofage.

Prezenţa acestor anticorpi se evidenţiază prin testul Coombs direct.

La rece, cu activitate maximă la temperaturi scăzute[1].

– creşterea foarte accentuată a titrului IgM cu IgM specifice pentru antigenul I al membranei eritrocitare cu formarea de complexe imune şi activarea sistemului complementului cu depunerea de multiple molecule C_3B la nivelul membranei;
– aceste hematii sunt fagocitate de macrofagele ce conţin receptori specifici pentru celule acoperite cu C_3B;
– sunt anticorpi completi (determină hemoliza la nivel intravascular prin fixarea lor pe hematii la nivelul antigenului I sau/şi activarea complementului);
– prezenţa lor este asociată unor infecţii (MNI, *mycoplasma*), reacţiilor transfuzionale.

Tabelul 10. Factorii implicaţi

Anticorpi „la cald"	Anticorpi „la rece"
• Idiopatică (primitivă • Secundară 1) Boli imune a) A-γ-globulinemia; b) PN, ARJ, LES, DM, SD; c) Colită ulcerativă; d) Sindrom Wiskott-Aldrich 2) Neoplasme a) Limfoame; b) Teratoame, tumori dermoide (ovariene) 3) Medicamente a) Acidul acetilsalicilic; b) α-metil dopa; c) Peniciline, cefalosporine[2], tetracicline, rifampicină; d) Clorpromazin; e) Dipirone; f) Insulină; g) Fenancetină, chinină, chinidină h) Sulfonamide 4) Infecţioasă a) Virusuri respiratorii – anemie Lederer-Brill; i) pneumonia atipică; ii) CMV, VEB, HSV, hepatitice; iii) Coxsackie B, gripal A; iv) varicelă, urlian; b) Bacterii E. coli, streptococ, tific c) Hematologice; i) PTI; ii) Leucemie; iii) Sindroame limfoproliferative	• Idiopatic – Boala aglutininelor „la rece" • Secundară Acut: infecţii 1. Virale CMV, VEB, urlian. 2. Bacteriene (Mycoplasma pneumoniae) Cronică: idiopatică, limfoame, vasculopatii în cadrul colagenozelor Hemoglobinuria paroxistică „la rece"[3] – primitivă (idiopatică) – lues congenital sau dobândit – viroze

[1] Titrul anticorpilor „la rece" este semnificativ crescut la temperaturi de 4°C şi scăzut (1/16) la 37°C.

[2] Dozele mari de penicilină sau de cefalosporine pot determina apariţia de anticorpi dirijaţi împotriva complexului antibiotic - membrană eritrocitară. Oprirea tratamentului antibiotic este urmată de dispariţia manifestărilor.

[3] Mediată de autoanticorpi reactivi la rece, de tip Ig G, cu specificitate pentru antigenul P al membranei eritrocitare (anticorpii Donath - Landsteiner). Are de obicei o evoluţie autolimitată.

Clinic

– anemie severă cu paloare şi/sau icter, uneori hemoglobinurie.

Complicaţii: splenomegalie, şoc cu compromitarea hemodinamică, concomitent PTI (sindrom Evans), ICC, IRA, diaree, deshidratare.

Există două forme clinice:

1. Forma acută tranzitorie:
– debut acut asociat cu complicaţii;
– de obicei la sugar sau copilul mic;
– precedat de infecţie acută (respiratorie) sau vaccinare;
– fără asocierea unei boli de fond;
– mortalitate redusă cu revenirea completă în decurs de 3 luni;
– pot apărea frecvent exacerbări legate de episoade infecţioase acute.

2. Forma cronică:
– debut insidios al anemiei;
– mai frecvent la copii > 10 ani;
– de obicei asociată cu o boală sistemică de fond;
– 10% mortalitate când hemoliza durează luni, ani;
– se pot asociat şi crize aplastice.

Investigaţii

1. *Ser*
– anemie severă, normocromă, normocitară, reticulocitoză la 24-36 h de la debut, +/– He nucleate;
– frotiu: sferocite, policromatofilie;
– hemoliza: creşterea Hb libere, a BRI, scăderea haptoglobinei şi a hemopexinei;
– leucocitoză şi număr normal de tormbocite;
– testul Coombs: atât testul direct (demonstrează prezenţa anticorpilor incompleţi pe hematii), cât şi cel indirect (demonstrează prezenţa anticorpilor circulanţi) sunt, de obicei, pozitive.
• direct, specific pentru hematii îmbrăcate cu IgG;
– anticorpi activi la 37°C (anticorpi la cald);
– specific pentru anumite antigene eritrocitare, ex. Rh şi Lewis;
– 80% dintre cazurile cronice sunt cu IgG specifice sau mixte;
• „spectru larg":
– pentru hematii îmbrăcate cu complement;
– 80% din cazurile acute au He îmbrăcate cu complement;
• pentru hematii acoperite cu IgM;
– antigenul I este alterat la frig (4°C), crescându-i astfel disponibilitatea faţă de IgM;
– titrul IgM poate creşte la 1/30 000 (diluţia anticorpilor care mai poate încă aglutina eritrocitele normale);
– cu reactiv animal antiuman anti-C3.

2. *Măduva*
– hiperplazie eritroidă, dar 10% au scăderea seriei eritroide.

3. *Urina*

– hematurie, hemoglobinurie.

Diagnosticul diferențial se face cu criza de deglobulizare acută din sferocitoză, ambele fiind caracterizate prin prezența sferocitelor. Diferențierea este posibilă prin intermediul testului Coombs al cărui rezultat pozitiv confirmă mecanismul imun al hemolizei.

Tratament

Alături de mijloacele terapeutice specifice bolii de bază, se asociază următoarele măsuri de tratament:

1. Măsuri generale

La pacientul compromis hemodinamic:

– *transfuzii cu ME*. Au riscul administrării de hematii cu antigene la care bolnavul a fost deja sensibilizat (pot fixa complementul cu hemoliză secundară). Datorită prezenței de autoanticorpi ce determină un fenomen de „panaglutinare" observat la probele de compatibilitate *in vitro*, se practică eliberarea serului bolnavului de autoanticorpi. Ulterior, serul se testează pentru prezența izoanticorpilor față de diversele grupe sanguine. Hematiile compatibile ABO astfel obținute sunt spălate și resuspendate, și apoi transfuzate în cantitatea minimă necesară, în ritm foarte lent, sub supraveghere atentă pentru eventuala apariție a reacțiilor transfuzionale;

– *reechilibrare hidro-electrolitică*;

– *tratamentul bolii de bază*;

– *întreruperea administrării medicamentului ce a declanșat criza*.

2. Medicamentos

Corticoterapia produce blocarea procesului imun desfășurat în SRE, prin acțiune:

– *imediată*: inhibiția clearance-ului hematiilor acoperite de Ig G în SRE;

– *tardivă*: inhibiția sintezei de anticorpi.

În formele severe

– inițial parenteral, dexametazonă sau hemisuccinat de hidrocortizon, în doze mari, 150 mg/zi i.v.

– apoi prednison doză inițială de 2-2,5 mg/kg/zi, cu sevraj lent după încetarea hemolizei (3-7 zile) și menținerea unei doze minime ce asigură remisiunea, pe o perioadă de o lună.

În 70-80% din cazuri, răspunsul inițial este favorabil, dar după sfârșitul corticoterapiei, rata recăderilor este de 40-50%.

– răspuns foarte bun în formele acute tranzitorii;

– răspuns variabil în formele cronice;

– dacă apare recăderea, se reia doza inițială.

3. *Alte mijloace terapeutice – pentru formele cronice*:

• *heparina* este indicată în formele cu anticorpi la rece (Ig M), pentru efectul de antagonizare a complementului și de reducere a fenomenelor de CDI;

• *splenectomia*;

– nu reprezintă o indicație de rutină în aceste anemii;

– se face la „rece";

– indicată în eșecul corticoterapiei[1] și după demonstrarea sediului splenic al hemolizei[2];

– ineficientă când clearance-ul IgM are loc în ficat și nu în splină;

– postsplenectomie, evoluția este favorabilă în aproximativ 50% din cazuri.

• *agenții imunosupresori* se indică în cazurile care nu răspund la corticoterapie și splenectomie, cel mai adesea în formele cu anticorpi „la rece";

– Imuran (azathioprina);

– Ciclofosfamidă;

– Danazol.

• *IgG* i.v.

• *plasmafereza*;

• *se va evita expunerea la frig*.

Evoluție; prognostic

Formele de anemii cu anticorpi „la cald" sunt cele mai frecvent întâlnite la copii, având în general o evoluție mai bună decât cele cu anticorpi „la rece". În mod particular, episoadele de hemoliză apărute în cadrul infecțiilor virale respiratorii la copil au tendința spre autolimitare, recurențele fiind foarte rare. Spre deosebire de anemiile cu anticorpi „la rece" relativ rezistente la tratament, cele cu anticorpi „la cald" răspund favorabil la corticoterapie.

Anemiile hemolitice extracorpusculare neimune

Acest grup polimorf de anemii hemolitice dobândite se caracterizează prin distrugerea hematiilor normale ca urmare a unor factori agresivi prezenți în mediul extracelular.

Principalele circumstanțe de apariție a anemiilor hemolitice neimune sunt redate în tabelul 11:

---

[1] Demonstrarea corticorezistenței prin lipsa ameliorării hematologiei după 4 săptămâni de cortizon în doze mari.

[2] Metoda radioizotopică.

Tabelul 11

CAUZELE ANEMIILOR HEMOLITICE NEIMUNE

Mecanice	Proteze valvulare[1], corecții chirurgicale în boli cardio-vasculare[2], SHU, purpura trombotică trombocitopenică, hemangiomul gigant, CDI
Infecțioase	CMV, VEB, *Plasmodium malarie*, germeni gram negativi (E. coli, Salmonella)[3], gram pozitivi (stafilococ, streptococ α, β hemolitic, meningococ), *Clostridium perfringens*
Toxice chimice	Tetraclorură de carbon, ciuperci necomestibile, veninuri de șarpe, înțepătura unor păianjeni.
Fizice	Arsuri întinse
Altele	HTA malignă, insuficiență renală cronică, colagenoze, boala Wilson[4]

Anemii hemolitice microangiopatice

Sunt anemii determinate de agresiuni mecanice asupra hematiilor, datorate unor neregularități ale endoteliului vascular, urmate de fragmentarea eritrocitelor în vasele mici.

Reprezintă unul din elementele tabloului clinic în variate afecțiuni: SHU, HTA severă, afecțiuni renale cronice (unele glomerulonefrite, insuficiență renală cronică), boli autoimune (LES, SD, PN), hemangiom gigant, valve cardiace artificiale, CDI.

Diagnosticul se pune pe baza prezenței în sângele periferic a anizocitozei și a unui număr crescut de hematii fragmentate (schizocite), a hematiilor cu forme bizare (triunghi, cască).

Tratamentul este cel al bolii de bază la care se asociază măsuri de tratament sportiv.

Anemii hemolitice intrainfecțioase

Sunt produse fie prin acțiunea directă a toxinelor (Clostridium, streptococ, meningococ), fie prin acțiunea invazivă și distructivă a agentului (*Plasmodium malarie*).

[1] Datorită gradientului presional mai ridicat, protezele aortice se complică mai frecvent cu anemie hemolitică, comparativ cu cele mitrale.

[2] Frecvent întâlnită în cazul corecțiilor chirurgicale pentru ostium primum sau pentru defectele de fuziune ale mugurilor endocardici.

[3] Numerose infecții bacteriene în perioada neonatală sunt asociate cu hemoliză (frecvent cele cu germeni gram negativi sau cu stafilococ).

[4] Debutul manifestărilor hepatice și neurologice poate fi precedat cu câțiva ani de un episod acut hemolitic determinat de efectul toxic al cuprului în exces asupra membranei eritrocitare. Stabilirea precoce a diagnosticului permite instituirea tratamentului chelator de cupru și poate reduce importanța complicațiilor bolii.

10.1.4. ANEMIILE APLASTICE

Precursorii normali ai celor trei linii hematopoietice rezultă dintr-o celulă stem pluriopotentă, a cărei supresie determină apariția pancitopeniei – reducerea numărului de elemente ale seriilor roșie, albă și trombocitară. Anemiile aplastice reprezintă un grup de afecțiuni definite prin pancitopenie periferică secundară unei insuficiențe medulare secundare unei agresiuni sau anomalii a celulei stem pluripotente. Incidența este scăzută, fiind apreciată la 2-6 cazuri/milion.

Elementele caracteristice pentru diagnosticul anemiilor aplastice constau din prezența pancitopeniei asociată unui tablou de hipocelularitate medulară, cu absența celulelor atipice atât în periferie, cât și la nivel medular. Mortalitatea în primele 6 luni de la debut este foarte crescută (67%) cauzele majore de deces fiind infecțiile și sângerările.

Anemiile aplastice pot fi *congenitale* sau *dobândite*, acestea din urmă putând fi *secundare* sau *idiopatice*.

Anemia Fanconi (pancitopenia congenitală)

Este o afecțiune rară, transmisă autozomal recesiv, al cărei debut se situează în general după vârsta de 1 an, asociind o aplazie medulară și un sindrom plurimalformativ, cu modificări cromozomiale.

Debutul este mai frecvent între 4 și 12 ani, prin paloare, sindrom hemoragipar și/sau sindrom infecțios.

Sindromul plurimalformativ se caracterizează prin prezența unora dintre următoarele modificări:

– la nivel cutanat, pete „café au lait", melanodermie difuză;

– la nivelul scheletului, hipoplazia sau agenezia radiusului, police absent sau jos implantat, sindactilie, luxație congenitală de șold, microcefalie;

– se mai pot asocia și malformații viscerale (renale, oculare, cardiace).

Retardul staturo-ponderal și cel neuro-psihic sunt prezentate în cea mai mare parte din cazuri.

Hematologic se caracterizează prin instalarea progresivă a unei pancitopenii. În cele mai multe cazuri, debutul se face prin trombocitopenie, urmată de scăderea numărului de leucocite și apoi a celui de hematii. Anemia este normocromă, însoțită de o ușoară macrocitoză și de un număr foarte scăzut sau chiar de absența reticulocitelor pe frotiul periferic. Aspiratul medular sau biopsia osteomedulară[1] evidențiază hipocelularitatea medulară, cu un număr foarte redus al precursorilor hematopoietici normali. Nu se evidențiază celule atipice.

[1] Deoarece puncția medulară poate da rezultate eronate în ceea ce privește densitatea celulară a măduvei, metoda de elecție pentru diagnostic este biopsia osteo-medulară.

Electroforeza Hb arată creşteri ale Hb F.

Cariotipul evidenţiază anomalii cromozomiale (rupturi, remanieri cromozomiale).

Măsurile de tratament general se referă la contracararea efectelor pancitopeniei.

Profilaxia infecţiilor: antibiotice şi gamma globuline i.v. în neutropenie severă,

– transfuzii de masă eritrocitară[1] (la Hb < 6-7 g%), cu supraveghere pentru o eventuală hemosideroză (în acest caz la valori ale feritinei > 500 ng/ml se indică chelatori de fier);

– concentrat trombocitar în sindroamele hemarogipare manifeste (trombocite < 20.000/mm^3).

Tratamentul androgenic:

În aproximativ 50% din cazuri se produc remisiuni după 1-2 luni de la iniţierea tratamentului cu androgeni. Rezultatele favorabile, demonstrate prin creşterea valorii Hb şi ulterior a reticulocitelor, sunt obţinute mai ales la pacienţii care mai prezintă celule reziduale în măduvă. Datorită hepatotoxicităţii ridicate şi a incidenţei crescute a hepatoamelor, *oxymetolonul* este astăzi înlocuit cu *decanoatul de nandrolon*, cu rezultate asemănătoare dar cu efecte toxice mai scăzute. Dozele sunt de 1-2 mg/kg/o doză săptămânală, administrate i.m. În cazul obţinerii remisiunii dozele se reduc progresiv până la o doză minimă ce menţine remisiunea. Doza minimă eficace se administrează pe toată perioada de evoluţie a bolii, întreruperea tratamentului fiind urmată de apariţia recăderii.

Tratamenul imunosupresor: într-un număr de cazuri s-a demonstrat efectul favorabil al dozelor mari de metilprednisolon administrate i.v. Asocierea corticoterapiei în doze mari cu globulină anti-timocite i.v. creşte substanţial şansele de remisiune.

Noi tendinţe terapeutice:

– globulinele anti-limfocite;

– ciclosporina;

– factorul de creştere hematopoietic.

Transplantul medular alogenic: acţionează prin înlocuirea celulelor stem şi reprezintă la ora actuală tratamentul de elecţie, în cazul existenţei unui donator compatibil în sistemul HLA. Deoarece s-a demonstrat că administrările repetate de sânge cresc riscul de respingere a transplantului, rezultatele cele mai bune s-au obţinut la cei la care transplantul s-a făcut precoce şi în lipsa unui număr mare de transfuzii.

[1] Riscul de alo-imunizare este mai scăzut în cazul utilizării de eritrocite spălate.

Prognosticul este foarte rezervat, de cele mai multe ori decesul producându-se la 1-3 ani de la debutul aparent, prin complicaţiile de tip infecţios sau hemoragic datorate fie pancitopaniei severe, fie evoluţiei spre o leucemie acută, ceea ce justifică încadrarea acestei afecţiuni în stările preleucemice.

Atât copii cu anemie Fanconi, cât şi părinţii acestora prezintă un risc crescut pentru apariţia diferitelor tipuri de neoplazii (leucemii sau tumori solide). Riscul de producere a unei leucemii acute mieloblastice sau mielomonocitare la aceşti bolnavi este mult mai ridicat comparativ cu populaţia generală, fiind apreciat la 15%.

Anemii aplastice dobândite

Pot fi determinate de:

a. Medicamente-cloramfenicol, sulfonamide, fenilbutazonă, feniton, carbamazepin, săruri de aur, agenţi citotoxici sau de unele substanţe toxice – benzen, acetonă, toluen, metale grele, insecticide (DDT). Efectul este predictibil în cazul toxicelor (hidrocarburi, agenţi citotoxici) şi de tip idiosincrazic în cazul cloramfenicolului, antiinflamatoarelor, anticonvulsivantelor.

Tratamentele cu citostatice în doze mari pot induce aplazii secundare, un efect similar având şi antagoniştii acidului folic.

b. Radiaţiile ionizante în doze crescute induc în mod secundar aplazii medulare.

c. Aplaziile secundare pot apărea şi în evoluţia unor infecţii: complicaţie a unor forme severe de hepatită acută sau a altor viroze (mononucleoză infecţioasă, parvoviroze, infecţie HIV).

d. Colagenozele, mai ales LES se pot complica cu apariţia în evoluţie a unei anemii aplastice, al cărei mecanism autoimun este mediat prin conflictul între autoanticorpii (Ig G) anticelulă stem. Această complicaţie apare relativ rar în evoluţia LES.

e. Hemogloburina paroxistică nocturnă (HPN) se asociază uneori cu aplazia medulară.

f. Aproximativ 50% din anemiile aplastice întâlnite la copil sunt considerate idiopatice. Recent s-au pus în evidenţă unele modificări ce sugerează un mecanism autoimun, mediat prin limfociele T.

Diagnosticul diferenţial va avea în vedere *principalele cauze de pancitopenie*.

Tabelul 12

Centrală	Periferică
1. Anemie aplastică congenitală 2. Anemie aplastică dobândită – toxic-medicamentoase: benzen, agenți citotoxici (busulfan, ciclofosfamidă, 6-mercaptopurină, metotrexat, N-muştar). – efect idiosincrazic: antibiotice (cloramfenicol, tetracicline), anticonvulsivante, AINS, săruri de aur, cimetidină – radiații; – virusuri VEB, VHC, VHB, VHA, parvovirusuri, HIV; – asociată HPN, timoame, pre-leucemiei, colagenoze, hipoimunoglobulinemiei – idiopatice 3. Leucemie acută. 4. Invazie medulară: neuroblastom, tumora Wilms, limfom non-hodgkinian, boală Hodgkin, tezaurismoze (Niemann-Pick, Gaucher, mucopolizaharidoze), histiocitoza X.	1. Hipersplenism 2. Colagenoze 3. Infecții *TBC, HIV, bruceloză*

Măsurile terapeutice constau din identificarea şi excluderea posibililor factori determinanți, tratarea pancitopeniei şi a complicațiilor acesteia, alături de măsuri de stimulare a funcției hematopoietice a măduvei. Acestea constau din transfuzii substitutive pentru seria (seriile) deficitară, terapie antiinfecțioasă, tratamentul manifestărilor hemoragice. Terapia hormonală este indicată în special în anemia Fanconi, fiind forma de aplazie cea mai sensibilă la androgeni. Transplantul medular, indicat în formele rezistente la androgenoterapie şi în cele acute, cu evoluție severă şi rapidă, este la ora actuală singura metodă eficace de tratament.

10.1.5 ANEMII HIPOPLAZICE

Aplaziile izolate ale seriei roşii se caracterizează printr-o scădere selectivă a numărului de precursori medulari de tip eritroblastic. Din punct de vedere etiologic, aplaziile seriei roşii pot apărea secundar unor variate agresiuni la nivelul celulei suşe; în majoritatea cazurilor însă, etiologia rămâne neprecizată.

În funcție de evoluția clinică, se descriu forme acute şi cronice. Cu excepția formei congenitale de anemie hipoplastică (sindromul Blackfan-Diamond) şi a hipoplaziilor apărute în evoluția unor afecțiuni cronice, restul formelor se caracterizează printr-un debut şi o evoluție de tip acut.

Sindromul Blackfan – Diamond
(Anemie hipoplastică congenitală)

Reprezintă o afecțiune foarte rară, tipică copilului, caracterizată printr-o anemie aregenerativă cu debut în primele luni de viață şi mod de transmitere autozomal recesiv.

Ipoteza etiopatogenică actuală consideră blocarea procesului de maturare a celulei stem eritropoietice, în stadiul precoce eritroblastic, drept consecință a unui proces autoimun, demonstrat prin prezența anticorpilor de tip Ig G ce se fixează specific la nivelul precursorilor seriei roşii. Spre deosebire de adultul tânăr, asocierea anemiei hipoplazice cu timomul nu este foarte caracteristică copilului.

Elementele ce conduc la stabilirea diagnosticului sunt reprezentate de semne clinice progresive de anemie (paloare, astenie), instalate în primele 4-5 luni de viață, cărora hematologic le corspunde un tablou de anemie normocromă, macrocitară (VEM > 90 μ^3), aregenerativă (reticulocite absente sau foarte scăzute), neînsoțită de modificări ale celorlalte două serii (albă şi trombocitară). Într-un număr mic de cazuri se constată prezența de malformații congenitale asociate (renale, osoase). Examinarea măduvei hematogene reprezintă elementul esențial pentru stabilirea diagnosticului, prin evidențierea eritroblastopeniei severe (absența precursorilor seriei roşii) şi izolate (seriile megacariocitară şi granulocitară normal reprezentate). Hemosiderina medulară este în cantitate crescută.

Alte modificări sunt reprezentate de un nivel crescut al eritropoietinei, asocierea anomaliilor metabolismului triptofanului şi de prezența eritrocitelor cu caracteristici de tip fetal: nivelul crescut al Hb F, al enzimelor eritrocitare de tip glicolitic (G-6-PD), prezența la nivelul membranei a antigenului „i" în cantități crescute.

Diagnosticul diferențial se face cu:

– anemia Fanconi ce poate fi exclusă pe baza debutului precoce al anemiei, absenței modificărilor seriilor albă şi trombocitară, aspectului fenotipic normal, caracteristice sindromului Blackfan-Diamond;

– eritroblastopeniile tranzitorii ale copilului se caracterizează printr-o scădere a numărului de precursori ai seriei roşii, dar spre deosebire de sindromul Blackfan – Diamond, debutul lor este mai tardiv[1], adesea precedat de o infecție virală. Macrocitoza este absentă, nivelul Hb F şi al antigenului „i" sunt normale, evoluția nu are caracter cronic.

Principalele măsuri terapeutice sunt reprezentate de:

1. Corticoterapie: aproximativ jumătate din cazuri răspund favorabil, mai ales că tratamentul a fost început sub vârsta de 3 ani. Dozele inițiale de prednison variază între 1-2 mg/kgc/zi, administrat p.o. în 3-4 prize. În

[1] Eritroblastopeniile tranzitorii se produc de obicei între vârsta de 6 luni şi 3 ani, cu un maxim în jurul vârstei de 12 luni.

cazul obținerii unui răspuns favorabil (în general în 2-4 săptămâni) se continuă tratamentul cu scăderea progresivă a dozelor, până la doza minimă care menține remisiunea. Tratamentul se continuă apoi în regim alternativ. Este demonstrată lipsa de eficiență a tratamentului androgenic (testosteron); în schimb, într-un număr mic de cazuri s-au obținut ameliorări după administrarea de doze mari de imunoglobuline i.v.

2. Transfuziile sunt indicate în prezența anemiei severe sau ca măsură de tratament suportiv, la cei ce nu răspund favorabil la corticoterapie. Ritmul de administrare a masei eritrocitare variază între 3 şi 4 săptămâni, astfel încât valoarea Hb să fie menținută peste 10-11 g%.

3. Splenectomia poate determina în unele cazuri ameliorări, fără a avea însă caracter curativ. Cele mai bune rezultate se obțin în cazul pacienților la care în evoluție s-a asociat o componentă de hemoliză extracorpusculară şi la care s-a demonstrat sediul splenic al distrucției (cu Cr^{51}).

4. Chelatorii de fier se utilizează în cazul pacienților supuşi unui regim transfuzional cronic, în cazul unui nivel seric al feritinei de peste 1 000 ng/ml. Utilizarea chelatorilor de fier este indicată în general după vârsta de 4-5 ani datorită efectelor de interferență cu procesul de creştere.

5. Transplantul medular de a donator histocompatibil în sistemul HLA reprezintă modalitatea terapeutică de viitor în această afecțiune. În cazul posibilității de efectuare a transplantului, se vor avea în vedere pe de-o parte beneficiul acestuia şi pe de altă parte riscurile legate de mortalitatea imediată şi de fenomenele de respingere ce pot apărea ulterior.

Prognosticul, în ansamblu rezervat, este modificat într-o oarecare măsură prin utilizarea corticoterapiei.

O parte din cazuri se remit spontan după mai mulți ani de evoluție; alte cazuri sunt doar ameliorate de perioade variabile, prin tratament cortizonic. Un alt element ce influențează prognosticul este reprezentat de complicațiile secundare fie tratamentului cortizonic, fie celui substitutiv cu masă eritrocitară (hemocromatoza).

După mai mulți ani de remisiune, o parte din bolnavi pot evolua spre constituirea unui tablou de leucemie acută.

Anemii hipoplazice dobândite

1. Eritroblastopeniile tranzitorii ale copilului

Se caracterizează printr-o anemie a- sau hiporegenerativă, normocromă, normocitară, uneori severă, apărută de obicei după o infecție acută.

În ceea ce priveşte mecanismul etiopatogenic, într-un număr de cazuri se presupune implicarea unui efect de supresie a infecției virale asupra eritropoiezei; în altele un mecanism autoimun mediat prin intermediul Ig G.

Debutul se produce de obicei mai tardiv decât în forma congenitală. Anemia nu are caracter macrocitar şi nu se însoțeşte de nivel crescut al Hb F. Restul seriilor au aspect normal.

Cât timp severitatea anemiei nu determină semne de decompensare cardio-vasculară, nu este necesară nici o intervenție terapeutică. După 1-3 săptămâni de evoluție, majoritatea cazurilor se remit spontan.

2. Infecțiile virale şi bacteriene. Anemii de tip hipoproliferativ pot apărea secundar infecțiilor virale (parvoviroze, hepatită, virus Epstein-Barr, mononucleoză infecțioasă, virus citomegalic, HIV) sau bacteriene. Infecția cea mai bine documentată la ora actuală este cea determinată de parvovirusul B_{19}. În aceste cazuri, alături de caracterul foarte infectant al virusului, s-a demonstrat şi un pronunțat efect citotoxic manifestat printr-o reacție cu antigenul P de la nivelul membranei precursorilor eritroblastici.

În general, anemia nu este foarte severă (eritroblastopenia Gasser) cu excepția cazurilor ce apar la bolnavi cu afecțiuni hemolitice cronice. La aceşti pacienți, posibilitățile foarte limitate ale măduvei de a face față nevoilor crescute de hematii în periferie pot induce apariția crizelor aplastice (eritroblastopenia Owren).

Infecții trenante cu parvovirus au fost descrise la copiii cu sindroame de imunodeficiență congenitale sau dobândite (infecție HIV). În aceste cazuri administrarea de γ globuline i.v., prin prezența anticorpilor neutralizanți față de virus, poate determina ameliorarea fenomenelor de aplazie medulară.

3. Unele afecțiuni cronice: colagenoze (ARJ), afecțiuni hepatice, renale sau tiroidiene, unele infecții cronice pot determina în evoluție hipoplazii medulare.

4. Substanțele toxic-medicamentoase (cloramfenicolul, citostaticele, insecticidele, hidrocarburile aromatice) sau radiațiile ionizante în doze mari pot produce eritroblastopenii ce reprezintă stadiul premergător al unei aplazii medulare.

Prognosticul formelor acute ale hipoplaziilor seriei roşii depinde în mare măsură de gradul de insuficiență medulară, fiind foarte rezervat în condițiile regenerării foarte scăzute (demonstrată printr-un număr de reticulocite mai mic de 1‰).

PARTICULARITĂȚILE TERAPIEI TRANSFUZIONALE ÎN PEDIATRIE

Transfuziile de sânge sunt indicate în scopul creşterii valorii Hb şi hematocritului la pacienții cu anemii cronice sau pentru contracararea efectelor unui episod hemoragic acut.

Datorită riscurilor sale inerente, transfuzia de sânge nu trebuie niciodată indicată pentru corecția unei anemii, atunci când alte măsuri terapeutice (administrarea preparatelor de fier, acid folic sau vitamina B_{12}) pot fi utilizate eficient.

Tabelul 13

REGULI TRANSFUZIONALE ÎN PEDIATRIE

Indicații	1. Anemiile acute + toleranță clinică scăzută (insuficiență cardio-resp. ± șoc). 2. Anemiile fără compensare spontană (insuficiență medulară) / tratament Fe. 3. Anemiile cronice prin aplazie medulară/crizele vasculo-ocluzive (drepanocitoză).
Cantitatea	2 ml ME/kg > Hb cu 1 g% + corecții (pierderi tubulatură, hemoliză, hemoragii) Treptat – în formele cronice când nu există hipovolemie Cantitate medie 2-10 ml/kg corp/zi. Debitul mediu 1-2 pic/kg/minut.
Tip produs	Masă eritrocitară, excepție transfuzii masive și perioada de nou-născut.
Alegere produs	Sânge izogrup, izoRh, excepție nou-născutul și unele anemii autoimune
Urmărirea	Înaintea transfuziei: proba de compatibilitate, calitățile produsului: temperatură, aspect, valabilitate. În timpul transfuziei: starea generală, AV, întrerupere la frison, erupții.
Nou-născut particularități	După transfuzie: diureza, Hb la 24 h, aglutinine la > 10 zile Desferoxamină – transfuzații cronici. Exsanguinotransfuzia pentru hiperBR severe > 20 mg% Sânge proaspăt < 48 h (risc redus de hemoliză masivă) Alegerea în funcție de riscul prezenței anticorpilor materni. **Rh** – când mama este Rh – sau Rh nedeterminat **grup 0** când grupul mamei este 0 sau nedeterminat **grupul copilului** când este identic cu al mamei

Bibliografie selectivă

1. AUJARD Y., BOURILLION A., GAUDELUS, J: *Pédiatrie*, Ed. Marketing/Ellipses, 1989.
2. BERCEANU ȘT.: *Hematologie clinică*, Ed. Medicală, București, 1977.
3. CIOFU E., CIOFU, C.: *Esențialul în pediatrie*, Ed. Medicală Amaltea, București, 1997.
4. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C., CIUREA A.: *Hematologie și oncologie* – Curs de pediatrie, IMF București, 1981.
5. CHEDDADI F.: *Hematopoiese extramedulaire intrathoracique dans la thalassemie*, These Med., Casablanca, 1985.
6. EHLERS R. H., GIARDENA P. J., LESSER M. I. et al.: *Prolonged survival în patients with β – thalassemia major treated with desferoxamine*, J. Pediatr., 1991.
7. POPESCU V., BĂLAN ANGELA, IEREMIA-POBORAN, VERONICA, ARION C. și col.: *Manifestări musculare în talasemia majoră*, Comunicare la al III-lea Congres Național de Pediatrie, București, 1974.
8. *Protocoale în îngrijirea copilului*, vol. I, Colectivul IOMC, Ministerul Sănătății – UNICEF, 32, 33, 1998.

10.2. LEUCEMIILE (M. Craiu)

Malignitățile tind să devină – pe plan mondial – a doua cauză de deces la copil, după acidente, deoarece antibioticele, din ce în ce mai performante, par să controleze cu eficiență marea majoritate a infecțiilor pediatrice. În țările dezvoltate, cancerele sunt deja situate pe locul secund, în ceea ce privește mortalitatea pediatrică. Metodele, din ce în ce mai sofisticate, de investigare și tratament, au ca rezultat supraviețuirea de lungă durată a peste 60% din acești pacienți. Se estimează că la începutul acestui mileniu, în SUA, există un supraviețuitor (pacient vindecat de cancer la vârstă pediatrică) din 900 adulți tineri [3].

Definiție

Leucemiile reprezintă cea mai frecventă formă de cancer la copil, totalizând aproximativ 30% din cazurile de malignități diagnosticate sub vârsta de 15 ani [6]. Ele sunt definite ca boli maligne în care are loc o proliferare anormală de celule imature (limfoblaste), cu infiltrarea progresivă a măduvei hematogene și a organeor limfoide.

Leucemiile apar cu frecvență egală la ambele sexe. Distribuția pe vârste este următoarea:

– sub 2 ani = ~ 6% din cazuri;
– între 2 și 9 ani = ~ 69% din cazuri;
– peste 10 ani = ~ 25% din cazuri.

Etiologie

Deși incomplet elucidată, etiologia leucemiilor pare a fi în legătură cu o serie de anomalii cromozomiale. O serie de afecțiuni în care este dovedită existența unor multiple aberații cromozomiale, cum sunt sindromul Fanconi sau sindromul ataxie-telangiectazie, se însoțesc de o incidență crescută a leucemiilor. De asemenea, sindromul Langdon Down (trisomia 21) se însoțește de o incidență mai mare a leucemiilor față de populația generală, ~ 1% din aceștia dezvoltând leucoze.

Anomaliile cromozomiale descrise sunt de două tipuri, numerice și structurale (vezi tabelul 3).

Aspecte clinice

Suspiciunea de leucemie poate fi ridicată la copiii de toate vârstele, dar cel mai frecvent sunt afectați școlarii din primele clase. Manifestările inițiale pot fi extrem de variate, de la minime elemente de disconfort (astenie fizică, scădere ponderală, subfebră), până la elemente dramatice, care impun internarea de urgență: hemoragii grave, septicemie, convulsii etc. Aceste manifestări sunt rezultatul a două tipuri de anomalii:

1. Semne și simptome de aplazie medulară (măduva hematogenă este invadată de limfoblaști, astfel încât precursorii seriilor mieloice normale sunt din ce în ce mai reduși cantitativ, apărând o diminuare a eritropoiezei, granulopoiezei și megakariopoiezei):

– paloare, astenie, transpirații, tahipnee – prin anemie severă;

- peteşii, echimoze, erupţie purpurică, gingivoragii, epistaxis, hemoragii interne (în SNC, la nivel retinian) sau interne-exteriorizate (hematemeză, melenă, hemoptizie,hematurie);
- prin trombocitopenie severă;
- infecţii supurative sau non-supurative, localizate în diverse organe, seticemie, şoc septic – prin neutropenie marcată.

2. Semne şi simptome de infiltrare leucemică în diverse organe şi sisteme:

- hepatosplenomegalie (este cea mai frecventă manifestare infiltrativă, alături de adenopatii; practic, toţi copiii cu leucemii au hepatosplenomegalie);
- adenopatii externe sau interne (mediastinale, mezeterice);
- leucemide cutanate („leukemia cutis");
- afectarea glandelor salivare şi lacrimale, cu sindromul Mikulicz;
- afectarea osoasă, la nivelul compactei, cu dureri osoase violente; se poate asocia cu afectare articulară concomitentă;
- nefromegalie;
- afectare la nivelul organelor genitale: orhită, priapism – prin invazia corpului cavernos;
- afectarea SNC – de obicei sub forma meningitei leucemice.

Fenomenele de intaţie meningeală apar la ~ 50% din cei cu meningită leucemică, motiv pentru care se recomandă practicarea punctiei lombare la toate cazurile diagnosticate.

Investigaţii praclinice

La copiii bănuiţi pe criterii clinico-anamnestice de leucemie se vor efectua investigaţii pentru precizarea diagnosticului, ulterior, la cazurile confirmate fiind aprofundate explorările, în vederea decelării gradului de extensie şi a elementelor de prognostic.

Hemograma – poate să pună în evidenţă existenţa blaştilor în sângele periferic (în formele „leucemice" de LLA (leucemia acută limfoblastică), care au leucocitoză crescută, peste 100 000/ mm^3). Absenţa blaştilor nu exclude diagnosticul de LLA, mai ales în formele „aleucemice", la care se observă leucopenie în sângele periferic. Unii copii au pancitopenie, alţii anemie şi/sau trombocitopenie, asociate cu o creştere impresionantă a elementelor nucleate (pe seama limfoblaştilor). Există cazuri în care nu se observă creşteri dramatice ale numărului leucocitelor, aşa-numitele leucemii „sub-leucemice", acestea trebuie diferenţiate iniţial de reacţiile leucemoide din septicemii, din tusea convulsivă etc.

Măduva hematogenă – poate fi explorată prin aspirat medular sau prin biopsie medulară.

Mielograma se practică la anumite niveluri: creasta iliacă, spinele iliace superioare (anterioară şi posterioară), platoul tibial, calcaneu, stern (la copilul mic se va evita puncţia sternală, datorită subţirimii acestuia şi a incompletei osificări). Manevra se face după sedarea eficientă şi ulterior aplicării unui anestezic local (EMLA, soluţie xilină 1% injectabil etc.). În cazurile în care aspiratul medular este ineficace, datorită fibrozei extensive sau a necrozei osoase se face biopsie osoasă cu sondă Mazabraud (are trepan dinţat şi trocar).

De obicei, la examinarea măduvei se observă infiltrare limfoblastică „în masă". Pot exista şi infiltrate heterogene – în această situaţie se ridică suspiciunea de LLA atunci când există peste 5% limfoblaşti în măduvă; la valori peste 25% blaşti în măduvă, diagnosticul de LLA este cert. Uneori, aspiratul medular obiectivează aspect de măduvă aplazică (10-15% din cazuri) sau de necroză medulară (aceasta este de obicei prezentă la acei copii care au tumefacţie osoasă şi dureri osoase sau osteo-articulare violente).

Examinarea prin microscopie optică a măduvei hematogene permite recunoaşterea unor detalii structurale ale limfoblaştilor sau mieloblaştilor, permiţând clasificarea morfologică a tipului de leucemie acută. Această clasificare morfologică (vezi tabelele 4 şi 5) oferă date privind prognosticul bolii.

Se mai poate practica şi biopsia ganglionară, în cazurile dubioase.

Alte probe paraclinice uzuale în LLA:

- Probe biochimice – probe de retenţie azotată crescute (uree, creatinină şi, în special, acid uric); LDH seric crescut (în formele cu necroză osoasă); hiperpotasemie şi hiperfosfatemie (alături de acidul uric sunt expresia unui turn-over celular crescut).
- Examenul LCR: 3-5% din copiii cu LLA au meningită leucemică, dar ~ 50% dintre aceştia sunt asimptomatici.
- Imagistica
  - radiografii – se practică de rutină la nivel toracic (5-10% din cazuri au mase mediastinale; alte aspecte anormale la nivel pulmonar în LLA sunt: infiltrate difuze sau confluente, cu aspect pneumonic, edem pulmonar etc.). Se pot efectua radiografii de oase lungi, mai ales la acei copii cu acuze osoase: caracteristic este semnul Betty-Vogt (benzi clare în vecinătatea metafizei, perpendiculare pe corticală, dispuse transversal). La copiii cu simptome osoase mai putem observa: rarefiere osoasă difuză, reacţie periostală, leziuni osteolitice corticale, osteo-scleroză, hematom subperiostal, colaps vertebral;
  - examen computer-tomografic – la acei copii cu mase mediastinale sau abdominale, pentru precizarea raporturilor topografice.

Alte investigaţii, la copiii conformaţi cu LLA:

- Studii citochimice şi enzimatice (vezi tabelul 1).

Pentru a diferenţia LLA de leucemiile mieloblastice (nonlimfoblastice) este utilă efectuarea unor coloraţii specifice: PAS (periodic acid Schiff), MP (mielo-peroxidază), NSE (esteraze nonspecifice), Sudan. Prezenţa corpilor Auer (bastonaşe azurofile în citoplasmă) exclude o LLA. Prezenţa TdT (terminal deoxinucleotidiltransferaza) este un argument în favoarea excluderii unei LANL, deoarece TdT se găseşte în 90% din limfoblaşti şi este absentă în 98% din mieloblaşti [7].

Tabelul 1. Studii citochimice şi enzimatice în leucemii

Colorația	LLA	LANL
TdT	(+)	(–)
PAS	(+)	(–)
MP	(–)	(+)
NSE	(–)	(+)
SUDAN	(–)	(+)

LLA = leucemie acută limfoblastică;
LANL = leucemie acută non-limfoblastică.

• Imunofenotipul în LLA (vezi tabelul 2).

Pentru a putea diferenția diversele LLA între ele, în special datorită particularităților diferite în ceea ce privește prognosticul, se face *imunofenotipare prin citometrie de flux* (această tehnică este capabilă să deceleze antigene exprimate la suprafața celulară, așa-numitele antigene de diferențiere, CD).

Tabelul 2. Clasificarea imunofenotipică în LLA [8]

Tipul	Observații
Celule T	~ 15-18% din cazuri; au reacție pozitivă cu ser anti-T şi reacție de rozetare pozitivă cu hematii de oaie; au 7 clase de antigene de diferențiere la suprafața celulară: CD1 (corticotimocite), CD2, 5, 7 (apar la toate celulele T), CD4 (celule T helper), CD8 (T suppresor);
Celule B	~ 1-2% din cazuri; prezintă imunoglobuline la suprafața celulară (sIg = surface immunoglobulins). Au aspect morfologic de celule L3 (vezi clasificarea FAB) şi au cel mai prost prognostic dintre toate LLA.
Celule pre-B	~ 15-20% din cazuri; au imunoglobuline în citoplasma celulară (cIg = cytoplasmic immunoglobulins), dar nu şi la suprafață. Au CD10, CD19, CD20, CD21, CD24 pozitive.
Celule comune Celule pre-pre-B	~ 55-60% din cazuri; au prognosticul cel mai bun. Prezintă la suprafață antigenul CALLA + (sau CD10+)
Celule nediferențiate	~ 6% din cazuri; nu prezintă markeri specifici pentru seria limfoblastică (studiile cu anticorpi monoclonali au dovedit că acestea sunt, de fapt, bifenotipice sau mixte, cu elementele atât de celule T, cât şi B, sau de celule mieloblastice şi limfoblastice.

• Studii de citogenetică tumorală

Anomaliie cromozomiale descrise în LLA sunt extrem de importante în evaluarea prognosticului. Mulți autori [4, 5] folosesc explorarea citogenetică în vederea selectării protocolului terapeutic optim.

Tabelul 3. Anomalii cromozomiale în leucemii [4, 5]

Anomalii	Tipul	Observații
Numerice	Hiperdiploidii mari, peste 50 cromozomi	~ 25% din LAL; au prognostic favorabil
	Hiperdiploidii, 47-50 cromozomi	~ 15% din LAL; asociază translocații şi au prognostic prost
	Pseudodiploidii, 46 cromozomi, dar cu aberații structurale	~ 40% din LAL; prognostic prost
	Tetraploidii, 92 cromozomi	~ 7% din LAL; prognostic prost
	Ceule „cvasi-haploide", sub 26 cromozomi	Prognostic prost
	Diploidie normală	~ 10% din LAL; au prognostic bun
Structurale	Specifice pentru celulele de tip B	• **Pre-pre B** – t(4; 11) (q21; q23) sit (9; 22) (q34; q11) = cromozom Philadelphia, prezent în 90% din leucemiile mieloide cronice de la adult şi în 5-20% LLA de la copil şi adult (spre deosebire de cazurile de LMC el nu dispare în remisiuni). • **Pre B** – t (1; 19) (q23; p13) • **B** – t (8; 14) (q24; q32), t(8; 22) (q24; q11); t(2; 8) (p11-13; q24)
	Specifice pentru celulele de tip T	• **T** – inv 14 (q11; q32), t(8; 14) (q24; q11-13), t(7; 9) (q35; q34), t(11; 14) (p13; q11), t(10; 14)(q24; q11); t(1; 14)(p32; q11); t(7; 14)(q35; q32); t(2; 8) (q33; q24)

Prescurtări: t = translocație, inv = inversiune, p = brațul scurt, q = brațul lung al cromozomului.

Tabelul 4 Clasificarea FAB (French-American-British morphologic classification) privind tipurile morfologice de leucemii acute limfoblastice [2].

Tipul	Observații
L1 ~ 85% din toate cazurile de LAL	Limfoblaştii au foarte puțină citoplasmă, cu aspectul unui lizereu fin, situat la periferia unui nucleu voluminos, rotund sau ovalar, uneori cu o mică incizură; nucleolii sunt greu vizibili sau absenți, iar cromatina nucleară este omogenă.
L2 ~ 14% din cazuri	Limfoblaştii sunt ceva mai mari decât în tipul L1 şi au dimensiuni variabile; citoplasma este mai abundentă; cromatina nucleară este mai neomogenă decât la L1, iar nucleolii vizibili.
L3 ~ 1% din cazuri	Limfoblaştii sunt mari, cu nuclei „monstruoşi", având nuceoli cu aspect vezicular; citoplasma este bazofilică, abundentă, vacuolată; aspectul morfologic este similar cu cel din limfomul Burkitt

Tabelul 5. Clasificarea FAB (French-American-British morphologic classification) privind tipurile morfologice de leucemii acute non-limfoblastice [2].

Subtipul morfologic	
M0	Leucemie nediferențiată
M1	Leucemie acută mieloblastică cu blaşti nediferențiați
M2	Leucemie acută mieloblastică cu blaşti diferențiați
M3	Leucemie acută promieloblastică
M4	Leucemie acută mielomonocitară
M5	Leucemie acută monocitară
M6	Eritroleucemia (di Guglielmo)
M7	Leucemie acută megakarioblastică

Diagnostic diferențial

Manifestările inițiale sunt comune şi altor boli:

1. *debut acut cu febră, purpură, peteşii* – apare şi în purpura fulminans (meningococemie), purpură trombocitopenică imunologică (PTI), septicemie;
2. *debut cu dureri articulare* – în RRA, artrită reumatoidă, colagenoze, osteomielită.
3. *Debut cu pancitopenie* – în anemii aplastice (sindrom Fanconi – asociază malformații viscerale, osoase şi hipoplazie de police), în metastaze medulare ale unor tumori solide: neuroblastom, rhabdomiosarcom, retinoblastom, în alte afecțiuni ce înlocuiesc măduva hematogenă; histiocitoză X, tezaurismoze, limfoame;
4. *Debut cu hepatosplenomegalie* – în mononucleoza infecțioasă; infecție cu HIV etc.

Tratament

La bolnavii internați de urgență cu afecțiuni amenințătoare de viață se are în vedere stabilizarea imediată prin: transfuzie de masă eritrocitară (la cei cu anemii severe), transfuzie de masă trombocitară (la trombocitopenii severe sub 20 000/mm^3), antibiotice (la neutropenicii febrili), hidratare corespunzătaore, de preferat parenteral.

Leucemiile acute sunt tratate cu diverse protocoale (*acestea vor fi stabilite în centre specializate de oncologie pediatrică*), care includ asocieri de citostatice şi iradierea SNC şi, eventual, a testiculelor – aceste două zone sunt denumite organe sanctuare, deoarece, prin barierele biologice pe care le au, ele conferă limfoblaştilor protecție față de acțiunea citostaticelor. Acest fapt face ca SNC şi testiculele să fie organele din care iau naştere recăderile.

Protocoalele terapeutice cuprind patru faze:

1. O etapă de *inducție*, ce cuprinde asocierea (la protocoalele standard): prednison, vincristină şi L-asparaginază. 95% din pacienți ajung în remisiune într-un interval de timp mai mic de 1 lună. La pacienții cu risc crescut se adaugă doxorubicină.

2. O etapă de *consolidare* în care se face profilaxia recăderii din SNC, cu metotrexat intratecal şi iradiere (1800-2000 cGy). La pacienții care prezintă încă de la internare afectare a SNC se poate creşte doza de iradiere sau se administrează triplă terapie intratecală cu hidrocortizon, metotrexat şi citozin-arabinozid.

3. O etapă de *reinducție*, care durează ~ 4 luni, în care se administrează asocieri de citostatice: antracicline, ciclofosfamidă, citozin-arabinozid, 6-tioguanină.

4. O etapă de *menținere*, care durează 30 de luni (în total tratamentul durează 3 ani, deoarece s-a dovedit că administrarea citostaticelor mai mult timp nu îmbunătăteşte calitatea vieții şi nici procentul de vindecări [1]. Schemele terapeutice cuprind: vincristină, metotrexat, megadoze pulsatile de corticoizi şi 6-mercaptopurină.

Unii copii necesită măsuri terapeutice speciale, cum ar fi transplantul medular (autotransplant cu măduvă recoltată într-o perioadă de remisiune sau heterotransplant, de la donator histocompatibil, de obicei o rudă).

Inițierea tratamentului citostatic poate produce o serie de complicații, unele extrem de grave, iar altele extrem de supărătoare pentru bolnav, dar puțin periculoase. Sindromul de liză blastică poate fi letal la un copil cu leucemie, insuficient stabilizat anterior inițierii medicației antitumorale (vezi tabelul 6). Copiii sunt marcați sever de efectul emetizant al citostaticelor, astfel încât unii dintre ei întrerup în mod voit curele. De aceea, curele de citostatice trebuie însoțite de administrarea de antiemetice centrale (ondansetron) sau fenotiazine şi dexametazonă. Alte efecte „pur cosmetice", dar care au impact semnificativ asupra copiilor (mai ales la adolescenți) sunt cele de la nivelul fanerelor – alopecie, unghii friabile.

Alte complicații ale tratamentului: cardiotoxicitate prin antracicline, fibroză pulmonară prin bleomicină, cistită hemoragică prin ciclofosfamidă, toxicitate renală prin vincristină, diabet prin L-asparaginază, efecte neurotoxice (neuropatii periferice prin vincristină, arahnoidită prin metotrexat), tumori SNC prin iradiere.

Tabelul 6. Strategii terapeutice în sindromul de liză blastică (după Diamond CA [1]).

- Asigurarea unei hidratări bune (3 000 ml/m^2/zi); se face bilanțul intrări/ieşiri lichide.
- Monitorizare cardiovasculară.
- Administrare de Allopurinol 300 mg/m^2/zi pe cale orală.
- Alcalinizarea urinei cu $NaHCO_3$ 150-200 mEq/m^2/zi, menținând un pH urinar 7-7,5.
- Administrare de manitol.
- Administrare de chelatori de fosfat (antiacide orale pe bază de săruri de aluminiu).
- Se monitorizează la intervale regulate (6 ore): calcemia, fosfatul, acidul uric, electroliți serici (Na^+, K^+, Mg^{++}) şi se corectează, la nevoie.
- Dacă la un pacient cu oligurie persistă hiperuricemia, hiperkaliemia şi hiperfosfatemia, se începe dializa.
- Se întrerupe temporar, până la stabilizare, chimioterapia.

Evoluție şi prognostic

Sub tratament, bolnavii pot prezenta:

• Remisiune – definită ca normalizare clinică, normalizare a sângelui periferic şi scăderea numărului de blaşti din măduvă sub 5%. Bolnavii cu remisiuni de lungă durată, peste 5 ani, pot fi considerați vindecați. Dintre cei care rămân în remisiune mai mult de un an, 80% se vor vindeca.

• Recăderile – sunt definite ca reapariție a procesului de proliferare limfoblastică. Punctul de plecare este, de obicei, unul din organele sanctuare: din SNC apar, de obicei, recăderi precoce (la mai puțin de 1 an de la începerea tratamentului), iar din gonade apar recăderi tardive, de obicei după întreruperea tratamentului.

Tabelul 7. Grupe de risc în LLA [3]

	Risc redus	Risc intermediar	Risc înalt	Risc foarte înalt
Vârsta	2-10 ani	Sub 1 an	Sub 1 an	Orice vârstă
Leucocitoză (celule/mm^3)	< 10 000	10 000-50 000	50 000-100 000	>100 000
Adenopatie > 5 cm	–	–	+	+/–
Hepatosplenomeg.	–			+/–
Celule T	–	–	+	+/–
Translocație (9,22)	–	–	+	+
		–	–	

În concluzie, diagnosticul şi tratamentul leucemiilor la copil trebuie să fie rezultatul unui efort multidisciplinar (pediatru, oncolog pediatru, radioterapeut, imunolog, psiholog), de lungă durată.

Bibliografie selectivă

1. DIAMOND C.A. – *Leukemia*, în cap. Oncology din Rudolph's Fundamentals of Pediatrics, sub redacția Rudolph A.M. şi Kamei R.K., ediția II-a, Editura Appleton & Lange, pag. 491-4, 1998.
2. BENNETT J.M., CATOVSKI D. et al. – *Morphologic classification of acute lymphoblastic leukemia: correlation among observers and clinical observations*. Br J Hematol, 47: 553, 1981.
3. SCHWENN M.R. – *The Child Cured of Cancer*, în cap. 7 Hematology in Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy, ed. 15 sub redacția F.D. Burg, E. R. Wald, J. R. Ingelfinger, R. A. Polin, Editura Saunders, p. 306-307, 1996.
4. BLEAHU D. I., BLEAHU C. et al. – *Studiul anomaliilor cromozomale în leucemia acută limfoblastică la copil*. Revista Română de Pediatrie; XLVII (3): 248-252, 1998.
5. CARROLL W., SCHWARTZ A. L., FIRST L. R., BERDE C. – 9.2 *Cancer genetics în Section 9 Oncology* – Pediatric Medicine sub redacția Avery M. E., First L. R., ediția II-a, Ed. Williams & Wilkins, p. 608-614, 1994.
6. PRATT C. B. – *Some aspects of cancer epidemiology. Pediatr. Clin North Am 1985; 32: 541.*
7. LAMPKIN B. C., LENGE B. et al. – *Biologic characteristics and treatment of acute nonlymphocytic leukemia*. Pediatr Clin N Am. 1988; 35: 743.
8. POPLACK D. G., REAMAN G. – *Acute lymphocytic leukemia in childhood*. Pediatr Clin North Am 1988; 35: 903.

10.3. COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ (CID) (M. Iordăchescu)

Hemostaza normală este rezultatul unui echilibru între procesele de coagulare şi fibrinoliză. Sistemul hemostazei are trei componente: vascular, celular şi circulant. Răspunsul vascular este aproape instantaneu, iar intervenția trombocitelor survine în câteva secunde. Activarea factorilor de coagulare (faza circulantă) durează câteva minute,

iar formarea unui cheag stabil care se contractă şi repune în contact marginile unei leziuni vasculare necesită minute-ore. Intervenţia fibroblaştilor şi a celulelor fagocitare pentru vindecare şi liza cheagului de fibrină va continua apoi timp de ore-zile.

Hemostaza primară – fazele vasculară şi celulară.

Componente ale peretelui vascular, trombocitele şi factorul von Willebrand (FvW) sunt elementele esenţiale pentru realizarea hemostazei primare.

A. *Lezarea peretelui vascular* determină:

- vasoconstricţie imediată, mediată prin factori locali, dar susţinută apoi de substanţe plachetare ca tromboxanul A_2 (TxA_2);
- iniţierea proceselor de adezivitate şi agregare plachetară şi a coagulării.
- mai târziu, celulele endoteliale lezate sintetizează prostaciclina (prostaglandina I_2 – PgI_2), cu efect vasodilatator şi de creştere a permeabilităţii vasculare, permiţând fluxului vascular să aducă substrat pentru coagulare şi, în acelaşi timp, să înlăture excesul de factori activaţi ai coagulării.

Leziunea vasculară permite contactul dintre plachete şi ţesutul subendotelial şi membrana bazală; plachetele vor adera la aceste structuri, în prezenţa FvW, care se leagă de receptorul de membrană – glicoproteina Ib. La contactul cu colagenul, trombocitele eliberează adenozine – difosfat (ADP) şi TxA_2; ambele substanţe stimulează agregarea plachetelor care vor forma un cheag instabil. La suprafaţa trombocitelor, glicoproteina IIb/IIIa acţionează ca un receptor pentru fibrinogen. Fibrinogenul străpunge trombul legând plachetele, asigurând o suprafaţă lipoproteică necesară pentru acţiunea factorilor de coagulare.

B. *Hemostaza secundară-coagularea* are drept scop formarea unui cheag stabil de fibrină. Pentru aceasta, crucială este activarea protrombinei şi obţinerea de trombină activă. Trombina clivează fibrinopeptidele A şi B, rezultând monomeri de fibrină; aceştia polimerizează spontan în structuri mari. Polimerii de fibrină sunt legaţi între ei de factorul XIIIa, care determină şi elgarea fibrinei de fibronectină şi colagen, ancorând astfel cheagul de structurile vasculare. Factorul XIII este activat de trombină, astfel încât trombina catalizează atât formarea, cât şi stabilizarea cheagului de fibrină. Diferite alte fibrinopeptide cu proprietăţi vasoactive se eliberează în acest proces, determinând vasoconstricţie. Cheagul îşi eliberează propriile mijloace de protecţie împotriva dizolvării, prin: eliberarea de inhibitori ai activării plasminogenului- derivaţi din plachete şi prin legarea la suprafaţă a $alfa_2$ antiplasminei.

Tabel 1. Denumirea factorilor de coagulare

Factor	Sinonim
F I	Fibrinogen
F II	Protrombină
F III	Tromboplastină tisulară
F IV	Calciu ionic
F V	Accelerină
F VI	Proaccelerină
F VII	Convertină
FVIII	Factor antihemolitic A (o subunitate = fu W)
F IX	Factorul Christmas (= F. antihemolitic B)
F X	Factorul Stuart Prower
F XI	Antecedentul tromboplastinei plasmatice (F. antihemofilic C)
F XII	Factorul Hageman (de contact)
F XIII	Factor stabilizator al fibrinei

Există în mod normal două căi de generare a trombinei active.

1. *Calea intrinsecă* este activată când factorul XII intră în contact cu colagenul sau membrana bazală; având drept cofactori HMWK (high molecular weight kininogen) şi prekalikreina, factorul XII activat va determina activarea în cascadă a factorilor XI şi apoi IX; factorul IX activat, în prezenţa factorului VIII şi a fosfolipidului, activează factorul X.
2. *Calea extrinsecă* este iniţiată de contactul cu tromboplastina sau factorul tisular, care, în prezenţa calciului şi a factorului VII, activează factorul X.

Ambele căi au ca punct comun activarea factorului X, care, împreună cu factorul V, calciul şi fosfolipidul plachetar constituie complexul de activare a protrombinei, obţinându-se trombina activă.

N.B.: vitamina K are un rol critic, întrucât este necesară pentru activarea factorilor de coagulare II (protrombina), VII, IX şi X, acţionând prin carboxilarea unor aminoacizi din structura acestora; de asemenea, proteinele anticoagulante C şi S sunt procesate în prezenţa vitaminei K în forme funcţionale. De aceea, deficienţa de vitamină K duce la o diateză hemoragică. Toţi factorii de coagulare, cu excepţia factorului VIII, sunt sintetizaţi în ficat, deci în bolile severe de ficat poate apărea perturbarea coagulării.

Fibrinoliza. Plasma conţine substanţe care inhibă atât trombina, cât şi factorul X.

Celulele endoteliale joacă roluri majore.

1. Legarea trombinei de receptorul endotelial trombomodulină este urmată de:

- încetarea activităţii trombinei;

- activarea unor glicoproteine numită proteina C; proteina C se va lega de suprafețele lipidice prin intermediul proteinei S (ambele sunt vitamino-K dependente) și va duce la inactivarea factorilor Va și VIII:C.

2. Antitrombina III este proteina răspunzătoare de cca 75% din activitatea antitrombinică a plasmei, mai ales prin inactivarea factorului X. Celulele endoteliale sintetizează molecule de tip heparină, care produc o modificare în conformația ATIII, declanșând imediat activitatea anticoagulantă a acesteia; complexul ATIII-heparină inhibă toate proteinele vitamino-K dependente, cu excepția factorului VIIa.

3. La locul de formare a trombusului, celulele endoteliale elaborează activatorul tisular al plasminogenului (tPA-tisue plasminogen activator); tPA clivează plasminogenul obținându-se plasmina activă, o peptidază nespecifică, ce realizează liza cheagului de fibrină. Activatorul tisular al plasminogenului are eficiență maximă în prezența fibrinei și nu a fibrinogenului, de aceea fibrinoliza va avea loc doar în prezența cheagurilor (a fibrinei) și nu la întâmplare. Acțiunea plasminei este și ea limitată de un inhibitor rapid, alfa$_2$ antiplasmina, care este – în mod normal – atașat de factorul XIII la cheagul de fibrină.

Coagularea Intravasculară Diseminată – CID – este o tulburare dobândită a hemostazei, caracterizată prin activarea concomitentă a mecanismelor procoagulante, anticoagulante și fibrinolitice, rezultnd un tablou clinic paradoxal de tromboze și diateză hemoragică. Elementul central este *generarea de trombină activă* în circulația sistemică, având ca urmare clivarea fibrinogenului în monomeri de fibrină, care vor polimeriza și vor produce cheaguri de fibrină-microtrombi. Depunerea trombilor are loc în vasele mari și microcirculație, producând diminuarea fluxului sanguin, ischemie periferică și suferință organică multiplă. O dată cu depunerea de fibrină, plachetele vor fi atrase, captate, cu dezvoltarea consecutivă a trombocitopeniei. Circulația hematiilor prin zonele cu mitrotrombi duce la alterarea mecanică a acestora, explicând apariția anemiei hemolitice microangiopatice.

Activarea sistemului de coagulare înseamnă și *eliberarea sistemică de plasmină* (prin sinteza de tPA), care va liza cheagurile de fibrină depuse în microcirculație. Plasmina activă clivează fibrinogenul și fibrina în fragmente X, Y, D și E, denumite generic produși de degradare a fibrinei - PDF. PDF interferă cu agregarea plachetară, agravând diateza hemoragică. Pe lângă fibrină, plasmina mai degradează și multipli factori de coagulare, și activează complementul. Complementul activat produce liza hematiilor și a trombocitelor, precum și creșterea permeabilității vasculare, conducând la hipotensiune și șoc. Hemoliza înseamnă eliberare masivă de ADP și fosfolipide membranare, care activează în continuare cascada coagulării.

Activarea factorului XII în CID duce și la activarea sistemului kininelor. Prekalikreina este transformată în kalikreină, și HMWK în kinine circulante, ceea ce contribuie la creșterea permeabilității vasculare, hipotensiune și șoc.

Tablou clinic

Poate fi variat, dar de obicei constă în: febră, hipoxie, hipotensiune, acidoză, alterarea SNC, purpură/peteșii și sângerări la nivelul locurilor de abord venos, de obicei apărute la un pacient în stare critică. Diateza hemoragic domină tabloul clinic, fiind „la vedere", dar posibilitatea trombozelor oculte nu trebuie subestimată; pot fi evidente însă gangrena extremităților și necroze (infarcte) cutanate. Fenomenele de tromboză fără sângerări concomitente sunt extrem de rare, cu excepția CID cronice datorate unor malignități (sindromul Trousseau).

Etiologie – sindroame clinice

Sepsis – orice sindrom septic se poate complica cu CID, infecțiile cu bacterii gram-negative, prin efectul endotoxinei, fiind cele mai frecvente. Endotoxina acționează în mai multe feluri (v. tabelul următor).

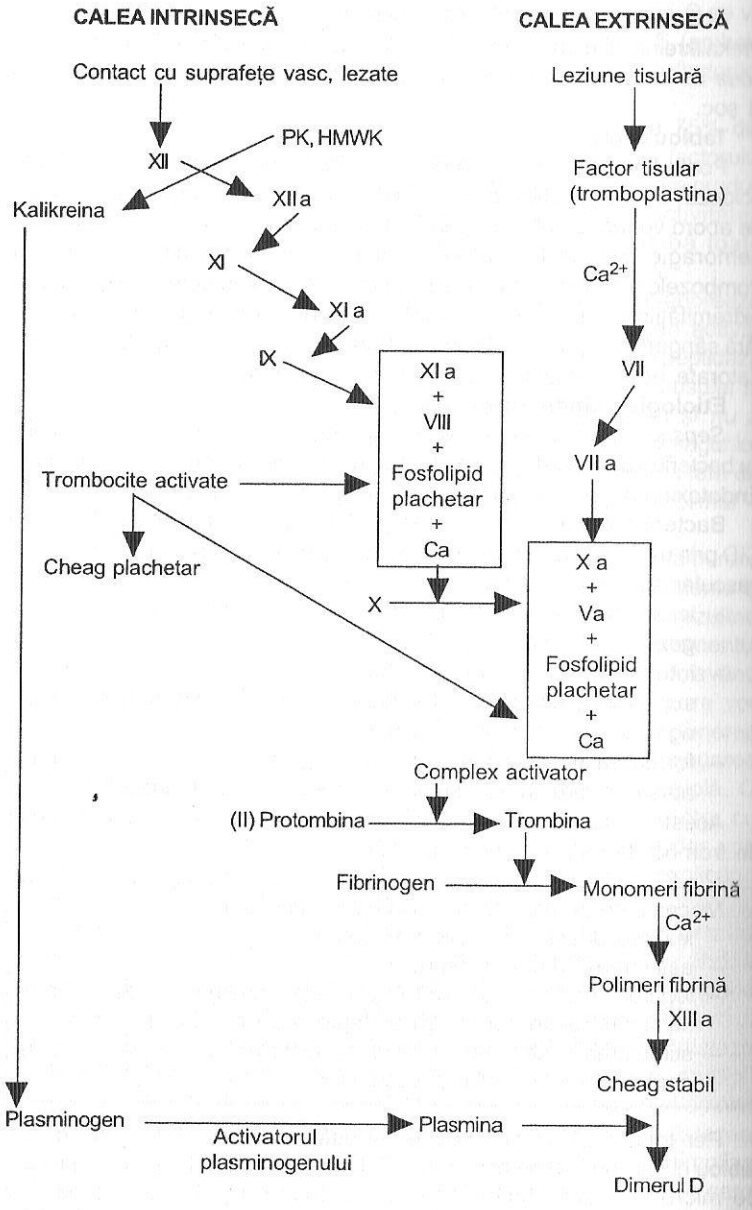
Bacteriile gram-negative, dar și alte microorganisme, pot induce CID prin mecanisme independente de toxine, având drept țintă endoteliul vascular sau trombocitele:

- lezare directă a peretelui vascular, agravată de staza vasculară generalizată din stările de șoc;
- intervenția nocivă a leucocitelor superactivate, care eliberează superoxizi, enzime proteolitice și mucopolizaharide sulfatate, agravând leziunile endoteliale;
- formarea de complexe antigen-anticorp cu lezare plachetară, atașarea directă de plachete, producție de autoanticorpi.

Aceste mecanisme pot realiza numai o scădere izolată a numărului de trombocite sau pot declanșa CID.

Mecanisme de producere a CID prin endotoxine
- lezarea directă a peretelui vascular
- activarea FXII-a căii intrinseci
- legarea de un receptor specific plachetar, cu eliberarea de mediatori, stimulând astfel tormboza și depleția de trombocite.
- stimularea sintezei în monocite, a factorului de activare tisulară, care poate activa FX în prezența FVIIa.

Per total, CID asociat sepsisului este un proces fulminant, cu un tablou clinic dominat de hemoragii. Totuși, concomitent are loc un proces de microtromboză ocultă, cu posibile consecințe ischemice asupra organelor vitale. Acest fapt devine dramatic evident în cazurile de purpura



PK: prekalikreina; HMWK: high molecular weight kininogen

fulminans. Depunerea de trombi în microcirculație se poate traduce clinic prin:

- necroză tisulară hemoragică (infarctizarea arteriolelor terminale cutanate);
- gangrena extremităților;
- leziuni glomerulare, necroză corticală-anurie;
- confuzie, convulsii, comă-infarctizări cerebrale;
- dispnee, ulcerații gastrointestinale.

Bolile neonatale severe. Asfixia severă la naştere (definită prin scor Apgar < 3 la 1 minut şi < 7 la 5 minute) şi sepsisul sunt cele mai frecvente cauze de CID la nou-născut.

Alte cauze, rare, mai sunt:

- enterita ulceronecrotică (prin eliberarea de tromboplastină din peretele intestinal);
- detresa respiratorie idiopatică;
- sângerările în trimestrul al III-lea (risc pentru făt şi mamă de apariție a CID).

Expunerea sângelui la tormboplastină (factorul tisular) explică apariția CID în *traumatismele craniene severe* şi accidentele obstetricale (moartea fetală, abruptio placentae).

Creierul este un țesut foarte bogat în tromboplastină; tromboplastina cerebrală este cea folosită în laborator la determinarea timpului de protrombină-evaluarea căii extrinseci.

Orice copil cu traumatism craniocerebral sever trebuie evaluat pentru CID!

Sindromul hemolitic uremic (SHU), constând în triada: uremie, anemie hemolitică microangiopatică şi trombocitopenie, se poate complica cu CID. SHU apare mai ales după gastroenteritele cu *Escherichia coli* producătoare de verotoxină; cauze rare sunt: shigelloza, deficiența familială de prostaciclină sau de C_2. În SHU, trombocitopenia este mai frecventă decât apariția CID şi predomină fenomenele de tromboză (mai ales în microcirculația renală) asupra hemoragiei SHU şi purpura trombotică trombocitopenică se pot confunda cu CID, dar, cu toate acestea, nu produc hiperfibrinoliză şi consumul factorilor de coagulare, care sunt tipice pentru acesta.

CID asociată *malignităților* poate avea un caracter cronic la adult, asociind mai ales fenomene trombotice, exemplu: adenocarcinoamele adultului (fenomenul Trousseau), sau un caracter acut în leucemii; frecvența CID este mai mare în leucemia mieloidă acută decât în cea limfocitară, mai ales în formele monocitară şi mielomonocitară; explicația rezidă în conținutul de material procoagulant din granulele intracitoplasmice.

Cauze de CID

Lezarea celulelor endoteliale sau activarea sistemului intrinsec.
- Sepsis
- Şoc
- Acidoza
- Hipoxemie
- Hemangioame, limfangioame
- Polititemie

Leziune tisulară cu eliberare de factor tisular şi activarea sistemului extrinsec
- Complicaţii obstetricale
- Traumatisme craniene
- Intervenţii chirurgicale
- Traumatisme
- Arsuri întinse
- Rabdomioliza
- Înec
- Enterita ulceronecrotică
- Neoplasme

Lezare imunologică a hematiilor sau plachetelor

Cauze diverse: stările severe de şoc, anemiile hemolitice acute (inclusiv cele mediate imun posttransfuzii) prin eliberarea de fosfolipide şi ADP, traumatisme severe şi arsuri, muşcăturile de şarpe, sindromul Kassabach Merritt – prin sechestrarea trombocitelor şi consumul factorilor de coagulare în hemangioamele gigante.

Teste de laborator. Nu există investigaţii specifice pentru CID, analizele punând în evidenţă coagulopatia de consum şi procesul de hiperfibrinoliză, însoţite evident de trombocitopenie.

1. Coagulopatia de consum

• Timpul de protrombină (TP) – calea extrinsecă şi timpul de tromboplastină parţială activată (TTPa) – calea intrinsecă vor fi prelungite, datorită consumului factorilor de coagulare şi a degradării fibrinogenului de către plasmină; TP şi TTPa sunt totuşi normale la 25-50% din copiii cu CID, deci valori normale ale acestora nu exclud diagnosticul.

• Trombocitopenia este frecventă şi se poate însoţi de anemie hemolitică microangiopatică în 50% din cazuri; absenţa schizocitelor pe frotiu nu exclude diagnosticul de CID.

2. Hiperfibrinoliza

• Fibrinogenul este de obicei scăzut, dar, fiind un reactant de faza acută, un nivel normal poate însemna de fapt depleţie (în inflamaţii severe/sepsis, fibrinogenul ar trebui să fie crescut); fiind sintetizat în ficat, un nivel plasmatic scăzut se poate datora şi unor boli hepatice, nu neapărat CID.

• PDF sunt crescuţi la 85-100% din copiii cu CID; fiind o consecinţă a activităţii plasminei, PDF nu oferă indicaţii despre severitatea procesului trombotic; PDF sunt captaţi de celulele sistemului reticuloendotelial, astfel încât nivelurile înalte se pot întâlni şi în bolile hepatice, nu numai în CID.

• Determinarea dimerului D este un test mai sensibil şi specific pentru CID; dimerul D se formează prin clivarea de către trombină a fibrinogenului, în momentul activării factorului XIII care realizează legarea încrucişată a polimerilor de fibrină; de aceea, *dimerul D măsoară subpopulaţia de PDF derivată specific din fibrina stabilizată.*

Interpretarea testelor de laborator la copilul cu diateză hemoragică este rezumată în tabelul următor.

	TP	TTP	Trombocite	Fibrinogen	Altele
CID	crescut	crescut	scăzute	scăzut	PDF, dimer D, crescute
Deficienţă vit. K	crescut	crescut	normal	normal	răspunde la vit. K
Boală hepatică	crescut	crescut	normal sau scăzut	normal sau scăzut	transaminaze crescute
Inhibitor al coagulării (heparină sau lupus anticoagulant)	normal sau scăzut	crescut	normal	normal	TTPa rămâne crescut la mixingul de 1:1 cu plasmă normală

• Nivelul de AT-III va fi scăzut în CID, reflectând legarea acesteia de trombină şi alţi factori de coagulare;

• Fibrinopeptidul A este în mod constant la niveluri crescute în CID şi indică acţiunea trombinei asupra fibrinogenului. Determinarea seriată a fibrinopeptidului A este folositaore în conducerea tratamentului.

Rezumând, din punct de vedere practic, pentru a stabili diagnosticul de CID, sunt suficiente: TP, TTPa, fibrinogenul, PDF, hemograma completă + frotiu şi probe hepatice, la un copil cu o condiţie predispozantă – cel mai adesea sepsis.

Frecvenţa testelor de laborator depinde de gravitatea cazului; la copiii în stare critică, determinarea de TP, TTPa, trombocite, fibrinogen şi dimer D, se face de minim 3-4 ori pe zi; după stabilizare, trebuie repetate de 1-2 ori/zi.

Tratament

Tratamentul în CID are două componente esenţiale:

1. Corecţia bolii primare impune:

– monitorizarea cardiorespiratorie, abord venos, tratarea şocului şi a tulburărilor hidroelectrolitice şi acido-bazice, antibioterapie în sepsis.

– înlăturarea stimulilor/iniţiatorilor tormbozei; exemplu: eficacitatea dramatică a evacuării conţinutului uterin în caz de moarte fetală, care normalizează rapid hemostaza maternă. Acest obiectiv este mai greu de îndeplinit în sepsis sau alte cauze de şoc, în care lezarea vasculară este difuză.

2. Normalizarea hemostazei: elementul central al CID este generarea de trombină activă, astfel încât terapia de tip antitrombinic (heparină) ar părea logică. Cu toate acestea, majoritatea studiilor nu au arătat vreun beneficiu net al heparinizării.

Heparina acționează accelerând acivitatea antitrombinei III; cum nivelul acesteia la copiii cu CID este variabil (*posibil crescut* prin activitatea celulelor endoteliale), administrarea de heparină exogenă poate exacerba diateza hemoragică. De aceea, de preferat este administrarea subcutanată în doză joasă, față de cea i.v. în doză mare.

Invers, deoarece heparina poate avea eficacitate redusă la unii copii cu CID care au *niveluri joase de ATIII*, trebuie administrată concomitent cu concentrate de ATIII sau cu plasmă proaspăt congelată (o sursă mai la îndemână de ATIII).

Există însă două *indicații specifice pentru heparinizare*:

1. în purpura fulminans, care asociază depunere de microtrombi în vasele mici, heparina îmbunătățește în mod clar prognosticul;
2. în cazurile de ischemie cutanată și a extremităților, chiar în absența semnelor majore de purpura fulminans.

Fenomenele clar demonstrate de trombembolism arterial sau venos constituie o altă indicație de terapie cu heparină.

Heparinizarea este controversată în: suferința organelor țintă (creier, rinichi, plămân), leucemia acută promielocitară, anemiile hemolitice posttransfuzionale, traumatismele craniene, arsuri sau mușcături de șarpe.

Contraindicații: sângerări în spații închise (intracraniene, pericardice, intraspinale).

Inhibitorii fibrinolizei: acidul epsilon aminocaproic (EACA) și acidul tranexamic acționează inhibând legarea plasminei de fibrină și fibrinogen; în mod evident crește riscul depunerii de fibrină și de suferință a organelor vitale. De aceea, uzul lor este limitat la pacienții la care procesul de coagulare este controlat, dar sângerarea persistă, posibil datorită fibrinolizei crescute.

În lipsa unor indicații clare, heparina crește riscul de sângerare, iar agenții antifibrinolitici cresc riscul de tromboză.

Înlocuirea/aportul factorilor de coagulare este indicată la copiii care au niveluri joase de fibrinogen și/sau factori de coagulare, trombocitopenie și care sângerează activ. Deși, în mod teoretic, acest aport ar alimenta „incendiul" fenomenelor de coagulare, clinicianul trebuie să administreze trombocite și plasmă/crioprecipitat la toți copiii care prezintă fenomene hemoragice.

Plasma proaspăt congelată în doză de 10-15 ml/kg aduce toți factorii de coagulare în concentrație limitată. O unitate de crioprecipitat la 5 kg corp va crește nivelul fibrinogenului cu cca 75 mg/dl. O unitate de concentrat trombocitar de 5 kg corp crește estimat numărul plachetelor cu 50 000/mm^3.

După administrarea acestora, se va determina nivelul fibrinogenului și al trombocitelor, pentru a stabili nevoile în continuare.

Procesele de coagulare (coagulopatie de consum) se apreciază prin TP, TTPa și numărătoarea de plachete, iar fibrinoliza prin măsurarea dimerului D și a PDF.

O serie de agenți terapeutici se află încă în studiu:

- Desmopresin vasoacetat (DDVAP), un analog al vasopresinei, crește eliberarea din celulele endoteliale a FvW și, implicit, de FVIII; este util la pacienții cu: hemofilie A, boala von Willebrand, trombocitopatii în cadrul afecțiunilor renale sau hepatice; efectul durează cca 12 ore.
- Aprotinin, un inhibitor proteazic (deci și al plasminei), în cazurile cu hiperfibrinoliză.
- Alfa$_3$ antitripsiña inhibă trombina, FXIIa, FXIa și kalikreina, crește supraviețuirea în CID experimentale.
- Concentrate de proteină C în purpura fulminans.
- Trombomodulina recombinată și inhibitorul factorului activator tisular.

Agenți terapeutici folosiți în tulburările hemostazei:

Agent	Doza
Factori plasmatici	
Trombocite	3-4 U/m^2
Plasmă proaspăt congelată	10-15 ml/kg
Crioprecipitat	1 U/5-10 kg
Concentrat FVIII	50 U/kg, crește FVIII la 100%
Concentrat FIX	100 U/kg crește FIX la 100%
Medicamente	
Heparina	100 U/kg i.v. sau s.c. la 4 ore sau 100 U/kg i.v. sau s.c. (încărcare) apoi 25 U/kg în PEV continuă
Vitamina K	5-10 mg i.v/i.m.
Protamine sulfat	1-1,5 mg/100 U heparină
DDVAP	0,3 μ/kg (încărcare), i.v.; se repetă de 1-2 ori la 12 ore
Acid epsilon aminocaproic	200 mg (încărcare), apoi 100 mg/kg/doză, la 6 ore, timp de 3-7 zile

Bibliografie selectivă

1. *Diseminated Intravascular Coagulation and Other Acquired Bleeding Disorders*, in Essentials of Pediatric Intensive Care – Second Edition, Daniel L. Levin, Frances C. Morriss, editura Churchill Livingstone, 1997.
2. *Hematologic disorders in the Pediatric Intensive Care Unit*, in Texbook of Pediatric Intensive Care-Third Edition, Mark C. Rogers, Ed. Williams și Wilkins, 1996.

10.4. PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IDIOPATICĂ (PTI)

(A. Georgescu, M. Ritivoiu)

Purpura trombocitopenică idiopatică (imunologică, autoimună, boala Werlhof) este cea mai frecventă cauză de trombocitopenie acută la copil. Trombocitopenia (valori normale: 150 000-450 000/mmc sau 150-450x10^9/l) poate surveni ca urmare a:

- producerii deficitare (congenitală sau dobândită)
- sechestrării trombocitelor în organe mărite de volum (splină ş.a.) sau
- distrugerii excesive (prin mecanisme imune sau neimune).

PTI se datorează distrucţiei periferice excesive a trombocitelor printr-un proces imunologic(anticorpi antitrombocitari de tip IgG).

Etiopatogenie. În aproape 2/3 din cazuri(50-65%) purpura este precedată de o infecţie virală sau un vaccin, cu cca 7-28 de zile. S-au mai incriminat:

– medicamente (chinina), remedii naturiste [6] ş.a. Cauza producerii de autoanticorpi antitrombocitari la unii copii (după infecţia premonitorie) rămâne neclară. Trombocitele pe suprafaţa cărora s-au fixat aceşti autoanticorpi sunt ingerate şi distruse de către macrofagele splenice. PTI s-a descris după diverse infecţii virale: rubeolă, rujeolă, varicelă, parotidită epidemică, gripă, parvovirusuri, virus Epstein-Barr (episodul este de regulă de scurtă durată) sau HIV (cu evoluţie de obicei cronică).

Tablou clinic. Debutul este de obicei brusc, cu peteşii, echimoze şi purpură generalizată. Vârsta predilectă este sub 10 ani (mai ales 1-4ani), fără predilecţie de sex.

– Pe lângă cele cutanate pot fi prezente hemoragii la nivelul mucoaselor: epistaxis, gingivoragii, gastrointestinale, urogenitale, bule hemoragice endobucale. Hemoragiile viscerale sunt mai rar prezente (inclusiv retiniene sau intracraniene), iar hematoamele profunde sunt extrem de rare.

– Hemoragiile posttraumatice sau după intervenţii chirurgicale au debut imediat şi o evoluţie prelungită.

– Examenul fizic nu evidenţiază de regulă alte manifestări (splenomegalia discretă este rareori notată).

Marea majoritate a copiilor cu PTI acută (70-80%) vor avea o vindecare spontană în maximum 6 luni (boală autolimitată, benignă). Riscul major (notat în sub 1% din cazuri) este hemoragia intracraniană şi poate apărea la valori ale trombocitelor de sub 20 000/mmc.

– Circa 10-20% din cazuri pot evolua către PTI cronică. Mai susceptibile de a reprezenta debutul formei cronice (sau al trombocitopeniei secundare unei boli de sistem ca de ex. LES) sunt cazurile cu debut insidios (mai ales la vârsta adolescenţei).

– Persistenţa manifestărilor clinice şi hematologice peste 6 luni defineşte **PTI cronică**. Aceasta este ceva mai frecventă la fete şi adesea are manifestări hemoragice mai puţin intense. Pe baza criteriului evolutiv unii autori identifică forma recurentă în care numărul trombocitelor se normalizează în decurs de 6 luni, dar prezintă apoi recidive ale trombocitopeniei (forma cronică şi cea recurentă corespund bolii clasice descrise de Werlhof).

Tablou paraclinic. TROMBOCITOPENIA este elementul sine qua non al diagnosticului. În număr de sub 100 000/mmc (adesea sub 20 000/mmc), trombocitele au dimensiuni normale sau crescute (megatrombocite). Seria albă şi cea roşie sunt de obicei normale, cu excepţia cazurilor cu sângerări importante la care se poate nota anemia.

– **Medulograma**, care nu se efectuează de rutină (se indică mai ales în formele atipice, în prezenţa modificărilor celorlalte serii hematologice, a organomegaliilor, ori a manifestărilor sistemice), evidenţiază serii (eritrocitară şi granulocitară) normale şi caracteristic o megacariopoieză abundentă, cu deviere la stânga a megacariogramei şi cu o scădere a megacariocitelor trombocitogene de obicei sub 10-15% (valori normale: 35-45%).

– **Explorarea hemostazei** confirmă afectarea etapei plachetare a acesteia: TS prelugit (la valori sub 40 000-50 000/mmc ale trombocitelor), fragilitate capilară, retracţie a cheagului deficitară, modificări ale trombelastogramei. În rest, hemostaza pare normală, dar aceste explorări nu sunt indicate de rutină.

– **Studiile izotopice** evidenţiază o durată de viaţă a trombocitelor mult redusă (de la cca 9 zile la câteva ore).

– **Alte investigaţii**: *anticorpi antinucleari* (relativ frecvent prezenţi la adolescenţii cu PTI, sugerează probabilitatea evoluţiei către o PTI cronică); *testarea infecţiei cu HIV* se indică la cei expuşi riscului (activi sexual); *cercetarea anticorpilor antitrombocitari* (rareori utilă în PTI acută), *teste care confirmă hiperdistrucţia plachetară periferică* ş.a. La copiii cu anemie neexplicată se indică testul Coombs pentru a exclude sindromul Evans care asociază trombocitopenia cu anemia hemolitică autoimună.

Diagnosticul pozitiv al PTI este mai ales un diagnostic de excludere a altor cauze de trombocitopenie izolată în contextul uzual al bolii: celelalte serii hematologice normale, lipsa unor semne deosebite la examenul fizic.

Diagnosticul diferenţial poate aduce în discuţie:

– trombocitopenii secundare unor medicamente (penicilină, sulfadiazină, cefalotină, chinină, clorotiazidă, hormoni estrogeni, ristocetină, meprobamat, fenilbutazonă, antihistaminice, citostatice, etanol, benzen, ş.a.;

– trombocitopenii posttransfuzionale;

– sechestraţie mecanică (hipertensiune portală);

– hipersplenism;

– alte cauze de distrucție trombocitară excesivă (anemie hemolitică microangiopatică, sindrom hemolitic-uremic, coagulare diseminată intravasculară ş.a.);

– procese aplastice (anemia Fanconi);

– trombocitopenia amegacariocitară (entitate congenitală rară);

– trombocitopenia din absența congenitală a radiusului.

– trombocitopeniile autoimune pot aduce în discuție LES, infecția HIV, limfoame, sindromul Wiskott-Aldrich ş.a.

– în rare cazuri pot fi evocate boli infiltrative medulare, infecții bacteriene sau virale expuneri la radiații ionizante, distrucții mecanice (proteze valvulare, grefe, catetere), tezaurismoze cu splenomegalie, sindromul Kassabach-Merritt, boala von Willebrand tipul 2B, trombocitopenia X-linkată, imunodeficiențe (hipogammaglobulinemia ş.a.), boli limfoproliferative (boala Hodgkin), enterocolita necrotizantă, tromboze, purpura trombotică trombocitopenică, sindromul de detresă respiratorie, osteopetroza, deficiențe de acid folic şi vitamina B_{12}, leucoze ş.a.

Complicațiile de temut sunt hemoragiile severe şi sângerările în organe vitale (hemoragia intracraniană este cea mai serioasă), dar ele sunt rare (sub 1%), factorul major de risc fiind numărul de trombocite sub 20 000/mmc.

Tratament. Obiectivul inițial al terapiei este creşterea numărului de trombocite peste „limita de risc" (>20 000-25 000/mmc), ştiindu-se că hemoragiile grave (rare!) apar de obicei în faza inițială a bolii (alți factori de risc: traumatisme craniene, aspirinoterapia, malformații arteriovenoase). Se estimează că tratamentul nu influențează semnificativ evoluția naturală a PTI acute, aceasta având efectul de a creşte mai rapid numărul de trombocite peste „pragul de siguranță". Tratamentul trebuie individualizat în funcție de forma clinică şi evoluție. În cca 80% din cazuri PTI (boală autolimitată, benignă) se vindecă indiferent de tratamentul aplicat (peste 50% dintre copiii netratați vor avea număr de trombocite normal în mai puțin de 4-6 săptămâni şi aproximativ 90% dintre copiii cu PTI acută vor ajunge la acest număr normal la 6-12 luni de la debut). Aceasta face ca în trombocitopenia moderată (peste 50 000/mmc) mulți autori să limiteze tratamentul la măsurile generale.

Măsuri generale: repaus la pat (pe durata manifestărilor hemoragice), evitarea traumatismelor şi a medicamentelor care interferează funcția plachetară (aspirina şi derivații), profilaxia infecțiilor ş.a.

Măsurile terapeutice inițiale în PTI includ:

– Imunoglobuline iv (1 g/kgc/zi timp de 1-3 zile) induc în 90-95% din cazuri o rapidă creştere a trombocitelor peste valorile de risc. Răspunsul favorabil poate persista mai multe săptămâni. Ca alternativă la, sau asociată cu corticoterapia, imunoglobulinele iv au acțiune promptă, chiar la copiii care nu răspund favorabil la corticosteroizi, fiind socotite

de mulți (4) drept măsura de elecție pentru hemoragiile amenințătoare de viață din PTI acută sau cronică.

– Corticosteroizii (prednison) în doze de 2 (până la 4) mg/kgc/zi se folosesc, de decenii, atât în PTI acută cât şi în cea cronică, ei ducând la o creştere mai rapidă a numărului de trombocite decât la bolnavul netratat prin stimularea producției acestora, inhibarea sintezei de anticorpi şi a fagocitozei şi creşterea stabilității endoteliului la nivel microvascular. Doza totală divizată în 4 prize zilnice se administrează timp de 1-4săptămâni,după care se reduce rapid şi se sistează. Unii autori administrează 4 mg/kgc/zi timp de 4 zile după care reduc progresiv doza până la cumularea a 21 de zile de corticoterapie.

– După oprirea corticoterapiei, prednisonul nu se mai administrează (indiferent de numărul trombocitelor) decât în cazul recidivei sângerărilor semnificative, situație în care se indică cea mai mică doză ce aduce o ameliorare simptomatică (de obicei 2,5-5 mg de 2 ori pe zi).

– În formele severe se folosesc steroizi pe cale iv („pulsterapie"): metilprednisolon 30 mg/kgc/zi administrat (în decurs de 20-30 de minute) timp de 3 zile. Promptitudinea răspunsului favorabil şi intensitatea acestuia sunt comparabile cu cea a imunoglobulinelor i.v., având în plus şi un cost mult mai mic. Pulsterapia cu dexametazonă, foarte eficientă la adult, necesită studii suplimentare la copil.

– Imunoglobulinele anti D (Rh) i.v. în doze de 50-75 µg/kgc duc la creşterea numărului de trombocite în cca 48-72 de ore (se estimează că răspunsul se instalează ceva mai lent decât în cazul corticoterapiei sau al globulinelor i.v.). Rezultatele favorabile ale administrării acestora (exclusiv la copiii Rh pozitivi) se mențin timp de 1-5 săptămâni. În hemoragiile severe ele se pot folosi concomitent cu imunoglobulinele i.v., ambele acționând sinergic prin inhibarea fagocitozei.

– Transfuzia de plachete (masă trombocitară), ca tratament substitutiv este de obicei evitată sau chiar contraindicată deoarece anticorpii antiplachetari se fixează în egală măsură şi pe plachetele tranfuzate. Ea rămâne indicată doar în cazurile cu risc mare de hemoragie cerebrală (2-4 u/mp s.c. la intervale de 6-8 ore sau 0,5-1 u/mp.s.c./oră în perfuzie continuă).

– Plasmafereza (îndepărtează din circulație anticorpii sau complexele imune) este o alternativă pentru formele severe, rezistente la celelalte măsuri, dar implică costuri foarte ridicate.

– Splenectomia se indică excepțional de rar în PTI acută, în cazul hemoragiilor grave, cu risc vital imediat, rezistente la celelalte măsuri terapeutice. Indicația sa uzuală rămâne PTI cronică (splina este cel mai important sediu al sechestrării plachetare şi un major producător de anticorpi) care nu răspunde la tratament. Dacă evoluția clinică permite, splenectomia se temporizează 1-2 ani (cu o supraveghere atentă). Normalizarea numărului de trombocite şi dispariția totală a simptomatologiei clinice se obțin în

peste 2/3 din cazuri (65-90%), dar nu există criterii predictive pentru răspunsul postoperator. Riscul major al splenectomiei, risc care se menține „pe viață" sunt infecțiile copleşitoare cu germeni încapsulați (riscul este mai mare la copilul mic, motiv pentru care cei mai mulți autori temporizează intervenția până la vârsta de cel puțin 5 ani). Se recomandă ca splenectomia să fie precedată de vaccinarea antipneumococică (sunt utile şi cea antimeningococică şi antiHaemophilus influenzae tip b) cu cel puțin 2 săptămâni înainte şi să fie urmată de penicilinoprofilaxie pentru un număr de ani (ideea prelungirii ei „pe viață" este controversată). Se estimează că obiectivul terapeutic major este prevenirea episoadelor hemoragice şi nu vindecarea bolii, deci obținerea unui număr de trombocite „sigur" şi nu normalizarea acestuia cu orice preț.

Alte măsuri terapeutice (indicate mai ales în cele cca. 10-15% din cazuri care nu pot fi controlate prin splenectomie):

– Danazol (hormon androgen sintetic), în doze de 300-400 mg/mp s.c./zi, p.o., timp de 2-3 luni poate creşte numărul de trombocite în cazurile refractare.

– Imunosupresoarele: Vincristina (0,02 mg/kgc/zi,i.v.), Vinblastina (0,1 mg/kgc/zi i.v.), Azathioprina (1-2 mg/kgc/zi), Ciclofosfamida (1-2 mg/kgc/zi sau 300-600 mg/mp s.c. la 3 săptămâni) sau 6-mercaptopurina (1,5-2,5 mg/kgc/zi) s-au dovedit eficiente în unele cazuri de PTI refractară. Ciclosporina (5 mg/kgc/zi) poate aduce remisiuni tranzitorii sau definitive ale bolii.

– Interferonul alfa ($2x10^6$U la copilul sub 50 de kg, $3x10^6$U la cel peste această greutate) s.c., de 3 ori pe săptămână, aşteaptă confirmări viitoare privind eficiența.

S-au mai încercat: colchicina, acidul ascorbic, anticorpii monoclonali antireceptori F_c ş.a.

Bibliografie selectivă:

1. MONTGOMERY, R.R.; SCOTT, J.P. – *Hemorrhagic and Thrombotic Diseases* în Nelson-Textbook of Pediatrics 17th Ed. W.B. Saunders Co.2004, p1670-1673.
2. ŞERBAN, M. – *Trombocitopenii*. În Pediatria-Tratat, Ed I-a, CIOFU, E.P.; CIOFU, C. (edts.), Ed. Medicală 2001, p 844.
3. LANE, P.A. and oths în LANGE-Current Pediatric Diagnosis and Treatment, 14th Ed. HAY, W.W. and oths. (Edts), Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, 1999, p 754.
4. WILSON D.B – Immune Thrombocytopenic Purpura in NATHAN and OSKI'S (Edts): Hematology of Infancy and Childhood, W.B. Saunders. Co 2003, p 1601-1608.
5. MEDEIROS, D; BUCHANAN,G. – *Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenia purpura during childhood*. Pediatrics Clinics of North America, 1996:757.

6. GEORGE, J.N., VASELZ,S.K. – *Immune Thrombocytopenic Purpura-Let the Treatment Fit the Pacient*, New English Journal of Medicine, vol. 349:903-905, nr.9, august 2003.

10.5. BOLI CARE ASOCIAZĂ REACȚIE LEUCEMOIDĂ

(M. Ritivoiu)

Reacție leucemoidă = leucocitoză importantă >50 000/mm^3 cu deviere la stânga până la celule mieloide imature, ocazional chiar mieloblaşti şi promielocite.

1. **Infecții**:
   - bacterii piogene (septicemii)
   - infecții micotice şi cu protozoare sistemice
   - tuberculoză
   - bruceloză
   - toxoplasmoză
   - leptospiroză
   - virale (faza acută): herpes simplex, varicela, rabie, poliomielita, mononucleoza infecțioasă
   - boala Kawasaki
2. **Boli inflamatorii cronice**: – ARJ
   - poliserozite
3. **Invazie tumorală** (metastaze neoplazice în măduva osoasă):
   - limfom
   - rabdomiosarcom
   - neuroblastom
   - retinoblastom
4. **Administrare de medicamente**:
   - litiu
   - glucocorticoizi
5. **Altele**:
   - GNA
   - insuficiență hepatică acută
   - asplenie funcțională
   - acidoză diabetică
   - azotemie
   - sindrom mieloproliferativ tranzitor la nou-născuți cu sindrom Down
   - la nou-născuți în asociere cu scăderea numărului de megacariocite, trombocitopenie şi malformații scheletice congenitale

Bibliografie selectivă

1. DINAUER, M.C – *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, Sixth Edition, Nathan D.G et al (Edts), Saunders 2003, p 960.

2. MAHONEY JR. – *Disorders associated with leukemoid reactions* – Oski's Pediatrics Principles and Practice, 3rdEd. Mc Millan J.A et al (Edts), Lippincot, Williams&Wilkins 1999, p 1465.
3. ARION, C., DINU, B în Pediatria – Tratat Ediția I, Ciofu, E. P.; Ciofu, C (Edts), Ed. Medicală 2001, p 822.

10.6. SPLENOMEGALIA LA COPIL – CAUZE

(M. Ritivoiu)

1. Boli hematologice

– anemii hemolitice – datorită hematopoiezei extramedulare și hiperplaziei reticuloendoteliale.
  a. anemii hemolitice congenitale (sferocitoza ereditară, siclemia, talasemii, hemoglobinopatii, boala hemolitică a nou-născutului prin izoimunizare în sistemul Rh etc.);
  b. anemii hemolitice dobândite: AHAI, anemia megaloblastică, anemia hipocromă hiposideremică, hematopoieză extramedulară;
  c. purpură trombocitopenică imună.

2. Infecții:

a. bacteriene: septicemii, endocardite, *Salmonella*, febra tifoidă, luesul congenital;
b. virale: virus Epstein Barr, virus citomegalic, SIDA, virusurile hepatitice A și B, Coxsackie;
c. protozoare: malarie, toxoplasmoză, chist hidatic;
d. fungice: histoplasmoză.
e. sindrom TORCH (toxoplasmoză, rubeolă, boala citomegalică, infecția herpetică);
f. sindromul hepatitei neonatale.

3. Splenomegalie congestivă:

– secundară obstrucției splenice sau portale (cavernom de portă, hipertensiune portală de orice cauză);
– secundară bolilor intrahepatice: ciroză, boală Wilson, fibroză chistică;
– insuficiență cardiacă congestivă cronică (endocardită bacteriană).

4. Colagenoze: ARJ, LES.

5. Boli de tezaurizare: Niemann-Pick, boală Gaucher, mucopolizaharidoze etc.

6. Chisturi:

– congenitale: chisturi epidermoide (chisturi adevărate);
– pseudochisturi dobândite.

7. Anomalii ale sistemului imun (imunodeficiențe combinate).

8. Infiltrare neoplazică:

a. leucemii acute și leucemie cronică mieloidă;

b. bolă Hodgkin;
c. limfoame nonHodgkin, anomalii mieloproliferative (metaplazia mieloidă cu sau fără mielofibroză);
d. tumori benigne (limfangiom, hemangiom) sau maligne (sarcom);
e. histiocitoza malignă, boala Letterer-Siwe, malignități nehematologice (splenice sau metastatice).

9. Abcesul splenic.

10. Cauze traumatice.

11. Alte cauze: osteopetroza, telangiectazia hemoragică ereditară, hipertiroidism, sarcoidoză.

Bibliografie selectivă

1. FRENCH J., CAMITTA B.M. – *Some causes of splenomegaly in children*, Nelson Textbook of Pediatrics, Behrman R.E et al (Edts), 17thEd, WB Saunders Co, 2004, p 1675-1676.
2. POPESCU V. (sub red.) – *Algoritm diagnostic și terapeutic în pediatrie*, Ed. medicală Amaltea, 1999, p 334.
3. SHUCKETT B. – *Splenomegaly-Pediatric Gastrointestinal Disease-Pathophysiology. Diagnosis. Management*, 3rd Ed, 2000, p 1613.
4. STILLS R.H. – *Causes of Splenomegaly in Children*-Oski's Pediatrics Principles and Practice, 3rd Ed. Mc Millan J.A et al (Edts), Lippincot, Williams &Wilkins, 1999, p 1467.

11. SISTEMUL NERVOS

11.1. SINDROMUL MENINGEAL (I. Anca)

Sindromul meningeal (SM) reprezintă o entitate plurietiologică, frecvent întâlnită în practica pediatrică. Suspiciunea clinică a unui SM trebuie să fie urmată de un diagnostic rapid şi precis, bazat pe un examen clinic riguros, confirmarea făcându-se pe baza datelor furnizate de examenul LCR. Etiologia cea mai importantă, atât sub raportul frecvenței cât şi al gravității, este reprezentată de meningite care prin potențialul evolutiv sever impun instituirea de urgență a măsurilor terapeutice specifice.

Diagnostic pozitiv

SM se manifestă diferit în funcție de vârstă. Dacă la copiii mari simptomatologia sa este relativ uşor de recunoscut, la sugar şi mai ales la nou-născut poate crea uneori dificultăți de diagnostic.

A. Manifestările clinice ale SM la copilul mare

• Debutul este de cele mai multe ori brutal cu cefalee, alterarea stării generale, vărsături în jet, adesea în context febril[1]. Din punct de vedere clinic obiectiv se constată alterări în grade variabile ale stării de conştiență, redoarea cefei şi hiperestezie cutanată.

• În perioada de stare se remarcă asocierea simptomatică clasică:

– *cefalee*: intensă, difuză, cvasicontinuă, cu perioade de exacerbare (paroxisme dureroase) provocate de stimuli externi (luminoşi) şi rezistență la tratamentul simptomatic;
– *vărsături*: apărute fără efort sau "în jet", spontane sau provocate de schimbarea poziției;
– *fotofobie*: manifestată prin îndepărtarea privirii de sursa de lumină sau prin orientarea bolnavului cu spatele la sursa de lumină.

Constipația poate reprezenta un semn inconstant al tabloului clinic.

La aceste simptome cardinale se mai pot uneori asocia: senzație de curbatură, rahialgii, hiperestezie cutanată, iritabilitate şi, în evoluție, alterări în diferite grade ale stării de conştiență.

Obiectiv, în perioada de stare, se evidențiază *redoare meningitică*, semnul principal pentru diagnosticul clinic. Aceasta este consecința contracturii antalgice, putând fi uneori evidentă de la simpla inspecție a bolnavului sub forma atitudinii „în cocoş de puşcă" a acestuia. Cel mai

[1] Majoritatea cazurilor de SM la copil sunt de etiologie infecțiasă.

adesea, obiectivarea ei se face prin punerea în evidență a semnelor meningeale, dintre care redoarea cefei este cel mai important.

• *Redoarea cefei*: flexia cefei este limitată printr-o contractură dureroasă, accentuată pe măsură ce se încearcă învingerea ei.
• *Semnul Brudzinski I*: manevra bruscă de flectare a cefei determină flexia involuntară a genunchilor şi a coapselor. Această manevră este uneori mai evocatoare decât redoarea cefei, permițând diferențierea între o redoare meningitică propiu-zisă şi cea datorată opoziției copilului.
• *Semnul Brudzinski II*: se practică la bolnavul în poziție culcată, prin flexia gambei pe coapsă şi a coapsei pe bazin, la unul din membrele inferioare, ceea ce va antrena flexia involuntară a membrului inferior opus.
• *Semnul Kernig I*: bolnavul culcat nu poate fi ridicat în şezut fără să facă flexia involuntară a gambelor pe coapse.
• *Semnul Kernig II*: constă într-o flexie involuntară a genunchilor determinată de manevra de ridicare la verticală a membrelor inferioare în extensie.

Alături de aceste semne se mai poate constata şi apariția durerilor lombare la extensia forțată a genunchilor.

B. Manifestările clinice la sugar

• Semnul principal la această vârstă este reprezentat de fontanela anterioară (F.A.) în tensiune, observată la sugarul liniştit, în lipsa plânsului sau a agitației şi la distanță de masă.

• La acest semn se mai pot adăuga febră şi vărsături, asociere de simptome foarte sugestivă pentru un S.M. de cauză infecțioasă. În mod caracteristic, la această vârstă lipsesc semnele meningeale descrise la copilul mare, redoarea cefei fiind de obicei înlocuită cu hipotonie.

• Alte manifestări posibil asociate sunt reprezentate de stări de agitație şi/sau somnolență excesivă, plafonarea privirii, cianoză sau crize convulsive

C. Manifestările clinice la nou-născut

În perioada neo-natală, nici una din manifestări, izolată, nu are caracter evocator. Asocierea unora dintre următoarele semne ridică suspiciunea de S.M.:

• Semnele inițiale: modificarea stării generale, somnolență, refuzul alimentației, febră (50%) sau instabilitate termică (hipotermie/hipertermie), F.A. în tensiune (33%), tulburări de ritm respirator, crize de apnee şi cianoză (în absența unei cardiopatii congenitale sau a unei afecțiuni respiratorii), bradicardie, convulsii (40%), diaree, vărsături, icter, hipotonie musculară (33%).

• Fenomenele neurologice apărute de obicei tardiv constau din agitație extremă, hipertonia membrelor inferioare contrastând cu hipotonia mușchilor cefei, tendință la opistotonus, plafonarea privirii, nistagmus, inegalitate pupilară, anomalii ale reflexelor arhaice.

• Examenul obiectiv trebuie să pună în evidență eventualele focare de infecție, cele mai frecvente la această vârstă fiind cele de la nivelul plăgii ombilicale, de la nivel ocular sau cutanat.

• Anamneza va urmări prezența datelor legate de complicațiile infecțioase în sarcină, în timpul nașterii sau apărute post-partum, știut fiind faptul că meningitele neo-natale pot debuta la un interval variabil de la naștere (3 – 14 zile). Principalele elemente ce trebuie evidențiate anamnestic se referă la timpul scurs de la ruperea membranelor la expulzie, la aspectul lichidului amniotic, tipul nașterii, prezența suferinței la naștere, a prematurității sau a dismaturității.

În concluzie: depistarea prin examen clinic a semnelor sugestive pentru un S.M. impune, în toate cazurile în care nu există contraindicații, practicarea de urgență a punctiei lombare (P.L.). Studiul L.C.R. este unicul argument obiectiv pentru afirmarea sau infirmarea diagnosticului de meningită.

Diagnosticul diferențial al S.M.

Se vor exclude, pe baza datelor anamnestice, a examenului clinic și neurologic și a investigațiilor paraclinice următoarele situații:

• *Atitudinea rigidă a cefei*, instalată progresiv, în afebrilitate, la care în evoluție se mai pot asocia vărsături, sindrom deficitar, simptomatologie foarte sugestivă pentru o tumoră cerebrală însoțită de fenomene secundare de hipertensiune intracraniană.

• *Meningismul*: este caracterizat prin prezența semnelor meningeale, mai ales redoarea cefei, neînsoțite de modificări ale L.C.R (uneori lichid hipertensiv). Apare printr-o discretă reacție inflamatorie cu hipersecreție de L.C.R, ca urmare a acțiunii unor toxine asupra meningelui, în cadrul afecțiunilor bacteriene (angine sau amigdalite acute, formelor toxice de scarlatină, pneumonii, pielonefrite acute) sau în cursul afecțiunilor virale (infecții cu virusuri gripale și paragripale).

• *Reacția meningeală*: definită de prezența, în cursul evoluției unei boli infecțioase acute, a unui S.M., clinic manifestat asociat unor discrete modificări ale L.C.R. (reacție Pandy ±, albuminorahie ușor crescută, câteva de zeci de elemente celulare). Caracteristică pentru reacția meningeală este lipsa agenților etiologici ai bolii la nivelul L.C.R. Acest tip de reacții pot apărea în evoluția febrei tifoide și a tifosului exantematic.

Diagnostic etiologic

După stabilirea diagnosticului clinic de S.M., în funcție de contextul de apariție, se vor avea în vedere următoarele aspecte:

S.M. *apărut în context infecțios*:

I. Meningitele reprezintă cea mai frecventă cauză de S.M. la copil, iar etapele diagnosticului etiologic sunt următoarele:

Date anamnestico-clinice:

• Noțiunea de contact al unei boli virale, asociată cu un sindrom infecțios bine tolerat (hiperemie conjunctivală, catar, mialgii, exantem și/sau enantem polimorf, eventual tumefacția glandelor salivare), sunt sugestive pentru o *meningită virală*.

• Vârstă mică (0 – 3 ani), prezența semnelor clinice de gravitate (alterarea stării de conștiență, tulburări respiratorii și/sau hemodinamice, erupții purpurice), apărute după o infecție acută (frecvent în sfera O.R.L.), orientează spre o *meningită bacteriană*.

• Contactul T.B.C., mai ales la sugarul mic, debutul insidios cu febră, alterarea stării de conștiență, eventual manifestări pulmonare asociate, sunt sugestive pentru *meningita T.B.C.*

Punctia lombară (P.L.) urmată de studiul complet al L.C.R. reprezintă unica modalitate de stabilitate a diagnosticului pozitiv și etiologic de meningită.

P.L. va fi precedată de examenul F.O. pentru evidențierea eventualului edem papilar, a cărui prezență reprezintă o contraindicație a efectuării P.L.

Indicațiile P.L.

- suspiciune crescută de meningită pe baza semnelor clinico-anamnestice (numai 10-16% dintre P.L. efectuate sunt pozitive);
- sepsis sau bacteriene;
- P.L. se va repeta la ore-zile atunci când semnele clinice persistă;
- +/– prima criză de convulsii febrile (cu toate că doar 5% sunt determinate de o meningită).

P.L. este contraindicată în prezența:

- semnelor clinice și paraclinice de h.i.c. secundară proceselor expansive intracraniene;
- insuficienței circulatorii periferice (șoc);
- insificienței cardio-respiratorii;
- sindroamelor hemoragipare.

Contraindicațiile P.L. sunt deci excepționale. Chiar dacă examenul F.O. este practicat înaintea P.L., aceasta este de mică importanță în prezența unui S.M. franc, asociat unui sindrom infecțios.

Normalitatea L.C.R. într-un context clinic evocator pentru meningită bacteriană impune repetarea P.L. după un interval de timp.

În funcție de aspectul L.C.R., se deosebesc următoarele tipuri de meningite:

Meningite cu lichid clar a căror etiologie poate fi:

- *virală*: L.C.R. se menține clar pe toată perioada bolii, albuminorahia este moderat crescută, glicorahia și clorurile sunt normale. Celulele, în număr de câteva sute – mii, sunt predominant mononucleare (limfocite), Polimorfonuclearele (P.M.N.) pot fi uneori prezente în stadiul inițial al infecției, însă într-un număr redus și intacte.

Studiile pentru evidențierea agentului cauzal, în sânge, L.C.R. și urină, nu reprezintă o metodă de rutină în practica medicală curentă. În cazurile în care aceste determinări se efectuează, ele vor evidenția cel mai frecvent infecții determinate de paramixovirusuri (gripal, urlian, rujeolos), enterovirusuri (Coxsackie, Echo), adenovirusuri sau virusuri herpetice (produc mai frecvent meningo-encefalite).

Cel mai adesea, diagnosticul de meningită acută limfocitară de cauză virală reprezintă mai mult o convingere clinică, prelevările pentru examenul virusologic fiind necesare numai într-un număr mic de cazuri.

- *tuberculoasă*: aspectul lichidului în meningita T.B.C. este clar („ca apa de stâncă"), albuminorahia este foarte crescută, glicorahia și clorurile sunt scăzute. Celulele sunt în număr relativ redus (câteva zeci-sute), dar cu o netă reacție limfocitară (limfocite mici, tinere), uneori precedată pentru o scurtă perioadă de prezența în lichid a P.M.N.. Evidențierea bacilului Koch (b. K), excepțională prin examen direct, necesită efectuarea de culturi pe medii speciale (mediul Löwenstein).

Prezența contactului bacilar masiv, virajul intens și recent al I.D.R. la P.P.D., sau modificările radiologice pulmonare pledează de asemenea pentru diagnosticul de meningită T.B.C.

În prezența acestor semne, vaccinarea B.C.G., mai ales efectuată în perioada neo-natală și insuficient controlată ulterior, nu trebuie să reprezinte un element de excludere a diagnosticului de meningită TBC.

O dată stabilit diagnosticul de meningită TBC, instituirea cât mai rapidă a tratamentului este imperioasă deoarece prognosticul acestei afecțiuni este cu atât mai rezervat, cu cât vârsta copilului este mai mică și tratamentul mai tardiv instituit.

- *bacteriană*: unele meningite bacteriene pot prezenta un aspect clar al L.C.R. în cazurile când evoluția a fost „decapitată" printr-un tratament antibiotic în perioada de debut a bolii. În aceste situații, devine necesară cercetarea antigenelor solubile în L.C.R. și sânge prin contra-imunoelectroforeză sau prin reacția latex de aglutinare (pentru meningococ A și C, pneumococ, H. influenzae) și eventual studiul izoenzimelor L.D.H[1] la nivelul L.C.R.

[1] L.D.H. = lactic dehidrogeneza.

Tabel 1. L.C.R. normal și patologic

L.C.R.	Normal[1]	Normal[2]	Meningita virală	Meningita TBC	Meningita bacteriană
Aspect	clar	clar	clar (f. rar opalescent când elem. > 1000	clar ca „apa de stâncă"	opalescent → franc purulent, „zeamă de varză"
R. Pandy	–	–	+/–	+ + + +	+++ / ++++
Celule/mm^3	0 - 22	0 - 4	50-500	10-350	>> 500
Forma leucocitară	50-60% PMN	→	Li[3] (inițial câteva PMN intacte)	Mo[4] (predominâ Li tinere)	predominâ PMN distruse, dar și intacte
Proteine (mg% ml)	20-120	15-45	< 100	> 300	> 100
Glucoză (mg% ml)	20-40	40-60	> 40	< 40	< 40
Cloruri (mg% ml)	700	700	700	< 700	700 (1/3) < 700 (2/3)
Coloratie Gram	negativă	negativă	negativă	negativă rar evidențiere prin coloratie Ziel-Nielsen	germeni, PMN distruse poate fi negativă în meningita parțial tratată (meningococ)
Culturi	negative	negative	negative	negative pe medii uzuale pt. bacterii, pozitive pe mediul Löwenstein	pozitive, negative precoce în meningita parțial tratată (meningococ)

[1] Valorile normale la nou-născut.
[2] Valorile normale la sugar și copil mic.
[3] Limfocite.
[4] Mononucleare.

- *alte meningite* cu L.C.R. clar, mult mai rar întâlnite, pot fi determinate de brucella, leptospire, spirochete, borelia, nocardia sau de unele specii de fungi.

Meningite cu *lichid purulent* (bacteriene). Aspectul lichidului este tulbure, galben - verzui, comparat cu „zeama de varză", cu albuminorahie crescută, glicorahie scăzută şi cloruri normale sau uşor scăzute. Celulele, în număr foarte crescut (câteva mii-zeci de mii), sunt în majoritate P.M.N. alterate. Identificarea germenilor se face prin examen direct (frotiu, colorație Gram) şi prin culturi pe medii speciale.

Etiologia este diferită în funcție de vârstă. În perioada de nou-născut, meningitele bacteriene sunt produse în special de streptococul grup B, de *E. coli* sau de alți germeni gram-negativi. La celelalte vârste, etiologia este dominată de meningococ, pneumococ, *H. influenzae* şi, mai rar, de germeni gram-negativi sau de stafilococ.

Au fost descrise şi meningite virale cu L.C.R., de aspect intens opalescent până la tulbure, conținând câteva mii de elemente/mm^3, ce pot produce erori de diagnostic. Diferențierea acestora de meningitele bacteriene se poate face pe baza studiilor bacteriologice, citologice şi biochimice.

Meningitele cu lichid hemoragic. Obținerea prin P.L. a unui lichid hemoragic impune diferențierea între o meningită hemoragică, o hemoragie meningo-cerebrală şi un accident puncționat.

- *accidentul puncționat* este produs prin lezarea plexului venos situat anterior corpului vertebral şi se caracterizează printr-un aspect inițial hemoragic al lichidului, ce se clarifică pe parcursul P.L. Lichidul rezultat în urma unui accident puncțional conține numeroase hematii al căror aspect este normal;
- *hemoragia meningo-cerebrală.* În aceste cazuri, lichidul se menține hemoragic pe tot parcursul P.L. cu număr de hematii şi de leucocite asemănător celui din sângele periferic (atestând prezența de sânge în L.C.R.), dar spre deosebire de accidentul puncțional, hematiile au aspectul modificat (ratatinate, crenelate);
- *meningita hemoragică.* Lichidul se menține şi în acest caz hemoragic pe toată durata P.L., însă numărul leucocitelor (rezultat al procesului infecțios meningeal) este mai mare decât cel al hematiilor (rezultate din leziunile vasculare produse de agentul etiologic), proporția fiind diferită de cea din sângele periferic. Acest tip de meningite se întâlneşte cu frecvență scăzută şi sunt determinate de diferite bacterii: listeria, bacil cărbunos şi, în mod excepțional, de stafilococ sau de meningococ.

În concluzie: caracterul adesea discret al simptomatologiei (mai ales la sugar), contrastând cu potențialul evolutiv sever, justifică frecvența cu care se recurge la efectuarea P.L. în orice situație de minimă suspiciune de meningită.

- Febra neexplicată la copilul mic impune internarea acestuia şi, în absența contraindicațiilor, justifică efectuarea P.L.
- Temporizarea P.L. se poate face la copiii mari, cu redoare meningeală frustră sau intermitentă, cu stare generală mulțumitoare, cu condiția supravegherii atente timp de 24 - 48 de ore de la internare.

Principii de tratament în meningite

Meningitele virale

Tratamentul este reprezentat de măsurile suportive generale, la care se asociază măsuri de combatere a edemului cerebral acut asociat adesea infecțiilor meningeale. Acestea se realizează printr-o restricție a administrării excesive de lichide şi prin măsurile de tratament depletiv (manitol, furosemid) utilizate în tratamentul edemului cerebral acut (vezi tratamentul ECA). În plus, sunt necesare şi măsuri de tratament simptomatic în scopul combaterii febrei, a convulsiilor.

Meningitele T.B.C.

Prin gravitatea lor deosebită, meningitele tuberculoase impun instituirea de urgență a unui tratament antituberculos inițial, cu spectru larg, reprezentat de o asociere de Hidrazidă (H.I.N.) 10-15 mg/kg/zi + Sinerdol 10-15 mg/kg/zi + Etambutol 20 mg/kg/zi + un al patrulea tuberculostatic[1]. După aflarea sensibilității b.K., se poate renunța la cel de-al patrulea medicament.

Tratamentul propriu-zis al meningitei T.B.C. va fi continuat în cadrul unei clinici specializate de ftizio-pediatrie.

Meningitele bacteriene

Principii generale de tratament:

- tratamentul combină măsurile terapeutice antimicrobiene cu măsurile generale de susținere;
- instituirea tratamentului antibiotic în cazul meningitelor bacteriene se impune din primul moment în care se ridică această suspiciune de diagnostic. Din acest motiv, în majoritatea cazurilor, tratamentul inițial se instituie într-un mod empiric, fără date exacte privind etiologia şi sensibilitatea la antibiotice a germenului. Alegerea inițială a medicației antimicrobiene se face în special pe baza datelor clinice şi a celor legate de etiologiile mai frecvente la diverse vârste;
- antibioticele utilizate trebuie să aibă o bună difuzibilitate prin bariera hemato-encefalică şi să realizeze 2 niveluri bactericide în L.C.R. (vezi tabelul nr. 2).

[1] Cel de-al patrulea tuberculostatic este, de obicei, pirazinamida, în doză de 20 mg/kg/zi, asocierea sa făcându-se în vederea unei eventuale infecții cu bacili rezistenți.

Tabelul 2. Posologia şi particularităţile farmacologice ale substanţelor antimicrobiene utilizate în tratamentul meningitelor bacteriene la copil

Antibiotic	Doză - Cale - Ritm de administrare	Difuzibilitate în LCR; rap. conc. serică / LCR%
Penincilina G	500 000 UI/kg/zi i.v., la 4-6 h (maximum 12 mil. UI/zi)	1%. În meninită şi la doze mari i.v., >> 1%
Cefalosporine III		
• Ceftriaxon	80 mg/kg/zi, în priză unică	1%;
• Cefotaxim	100 mg[1]/kg/zi; 200 mg/kg/zi, în 2-3 prize	excepţie ceftriaxona 17% în meningită şi la doze mari
• Ceftazidim	100 mg[1]/kg/zi; 200 mg/kg/zi, în 2-3 prize	i.v., > > 1%
Meropenem[2]	120 mg/kg/zi	asemănător penicilinelor
Imipenem[3]	30-60 mg/kg/zi la 6 h i.v.	asemănător penicilinelor
Cloramfenicol	25 mg[1] /kg/zi; 50-100 mg/kg/zi; i.v.; la 6 h	30-50%
Ampicilină	100 mg[1]/kg/zi	asemănător penicilinelor
Flucloxacilină	200-300 mg/kg/zi; i.v.; la 6 h	
Amikacină	15 mg mg/kg/zi la 8-12 h i.v. lent	pătrund doar în meningele inflamat; la doze mari - concentraţii terapeutice
Gentamicină[4] (doar în asocieri)	5-6 mg/kg/zi la 12 h i.v. lent	pătrund doar în meningele inflamat; la doze mari - concentraţii terapeutice
Vancomycină (doar în asocieri)	20 mg[1]/kg/zi; 30-50 mg/kg/zi; la 8 h; i.v. lent	pătrund doar în meningele inflamat; la doze mari - concentraţii terapeutice
Sinerdol	10 mg/kg/zi la 12 h	10-30%
Fosfomicyn	200 mg/kg/zi; la 8-12 h i.v.	asemănător penicilinelor
Biseptol	10 mg/kg/zi în 3 prize i.v. lent	50%
Ciprofloxacin[5]	20-30 mg/kg/zi în 3-4 prize	20-30%

[1] Dozele pentru nou-născuţii în vârstă de sub 1 săptămână şi cu greutate de peste 2 000 g.

[2] Carbapenemele reprezintă o nouă clasă de antibiotice înrudită cu β lactaminele, având un mecanism de acţiune asemănător acestora şi un spectru de activitate extins prin comparaţie cu penicilinele + cefalosporinele. Principalele substanţe utilizate în prezent sunt: imipenem (Tienam, Zienam, Primaxin), meropenem (Menonem, Merrem).

[3] Trebuie evitată administrarea sa la pacienţi ce au avut convulsii (scade pragul convulsivant).

[4] Se poate administra şi intratecal.

[5] Utilizarea lor se indică doar după vârsta de 12 ani, datorită efectelor de interferenţă cu procesul de creştere (inhibă cartilajele de creştere). În cazul unor infecţii severe cu germeni rezistenţi la majoritatea chimioterapicelor antimicrobiene, dar sensibili la chinone (ex. forme rezistente de tuberculoză) este justificată utilizarea şi la vârste mai mici.

Tratamentul iniţial: în cazurile în care germenele nu a fost (încă) identificat se vor utiliza următoarele medicamente, în funcţie de vârstă:

a. La nou-născut (0-1 lună) se foloseşte una dintre asocieri:

- Empiric: Ampicilină şi Cefotaxim sau Ampicilină şi Gentamicină.
- *Ampicilină* cu *cefalosporine* de generaţia a III-a (cefotaxim). Este o asociere foarte frecvent utilizată la ora actuală şi justificată de incidenţa mare a infecţiilor cu germeni gram negativi la nou-născut, dar mai ales de rezistenţa, frecvent întâlnită a acestora, la asocierea de cefalosporine şi gentamicină. De altfel, difuzibilitatea aminoglicozidelor în L.C.R. fiind foarte redusă, în cazul în care se impune administrarea lor este preferabilă calea intrarahidiană.
- În cazurile cu mare suspiciune clinică de infecţie stafilococică, se utilizează *vancomicina*.

b. Sugar (1 - 3 luni):

- Empiric: Ampicilină şi Cefotaxim.

c. La sugarul de peste 3 luni şi celelalte vârste:

- Empiric: Cefotaxim sau Ceftriaxonă. În cazul suspiciunii de infecţie cu *Streptococcus pneumoniae* rezistent la peniciline este indicată asocierea de vancomicină;
- Cefalosporinele de generaţia a III-a realizează sterilizarea L.C.R. în primele 24-48 de ore de tratament, în majoritatea cazurilor cu infecţii cu *meningococ, penumococ sau Haemophyllus influenzae*. Se utilizează ceftriaxona (Roccephine) în doză de 100 mg/kg/zi în 1 - 2 prize i.v., sau cefotaxime (Fortum) în doze de 200 mg/kg/zi, în 4 prize, i.v.;
- Cefalosporinele de generaţia a III-a nu trebuie utilizate ca monoterapie iniţială în cazul suspiciunii de meningită cu *L. monocitogenes*, rezistentă la toate cefalosporinele. În aceste cazuri se recomandă utilizarea unei asocieri de *cefalosporine* de generaţia a III-a cu *ampicilină*, eventual şi cu *biseptol* i.v.;
- La copiii cu imunodepresii este indicată o asociere de cefalosporine de generaţia a III-a cu *aminoglicozis* (ceftazidim + gentamicină);
- *Cloramfenicolul* nu mai este astăzi utilizat decât extrem de rar (în cazul alergiilor la peniciline), deoarece prezintă riscul reacţiilor adverse severe (supresia medulară dependentă de doză, anemie aplastică sindrom cenuşiu[1]).

[1] Sindromul cenuşiu („gray syndrome") este descris în cazul administrărilor unor doze mari (peste 25 mg/kg/zi) de cloramfenicol la nou-născuţi, mai ales prematuri în primele 1-2 săptămâni de viaţă. Se manifestă prin instalarea brutală a semnelor de şoc (colaps circulator, hipotermie, tulburări respiratorii, coloraţie cenuşie a tegumentelor). Aceste manifestări de severitate extremă apar prin efectul de cumulare a dozelor mari de cloramfenicol în condiţiile unei imaturităţi a sistemelor hepatice de glucurono-conjugare caracteristice acestei vârste ($T_{1/2}$ plasmatic al cloramfenicolului la nou-născutul prematur este de 6-7 ori mai prelungit decât al adultului).

Tratamentul după stabilirea etiologiei şi sensibilităţii:

• În cazul infecţiilor cu *pneumococ sau meningococ* se va continua tratamentul cu *Penicilină G* în doze de 500 000 UI/kg/zi, administrată i.v. la interval de 4-6 ore. Durata tratamentului este de 10-14 zile în cazul infecţiilor necomplicate, determinate de *pneumococi* sau de *meningococi* sensibili la penicilină. Cu toate că sensibilitatea pneumococului la penicilină se menţine încă foarte ridicată, 5-20% dinte aceştia sunt rezistenţi, ceea ce impune în aceste cazuri utilizarea de cefalosporine de generaţia a III-a, eventual asociate cu vancomicină şi/sau sinerdol, iar în caz de rezistenţă se recurge la utilizarea *cloramfenicolului*. Meningococul se menţine încă foarte sensibil la penicilină (tabelul 3).

• În infecţiile cu *E. coli* sau *P. aeruginosa* se vor utiliza, în funcţie de sensibilitate: cefotaxime sau ceftriaxona, respectiv ceftazidime, minimum 3 săptămâni sau încă 2 săptămâni de la sterilizarea L.C.R. (care se realizează într-un interval variabil de 3-10 zile de la iniţierea tratamentului). Alternativa este reprezentată de asocierea de ampicilină cu gentamicină sau de cloramfenicol.

• În infecţiile necomplicate cu *Haemophyllus influenzae* se va administra fie o cefalosporină de generaţia a III-a, fie în cazul sensibilităţii dovedite, ampicilină sau cloramfenicol încă 7-10 zile. Se constată o rezistenţă în creştere a tulpinilor de *H. influenzae* la ultimele două antibiotice.

• În infecţiile stafilococice este indicată utilizarea de cefuroxim sau asocierea de fosfomicyin sau sinerdol sau de imipenem cu sinerdol.

Cu toate că multe tulpini de stafilococ sunt foarte sensibile la vancomicină, difuzibilitatea sa redusă în L.C.R. impune, în cazul utilizării acesteia, asocierea cu sinerdolul.

Tratamentul meningitei stafilococice este complex şi de durată, evitarea producerii recăderilor făcându-se prin administrarea per os, încă 1-2 săptămâni de la sterilizarea L.C.R. a unor doze mici de antibiotice antistafilococice. Alegerea acestor antibiotice se va face conform antibiogramei.

În cazurile în care antibioticele au fost administrate precoce (uneori chiar înaintea efectuării P.L.), fără posibilitatea izolării germenului, iar evoluţia iniţială a fost bună sub tratamentul instituit se va continua administrarea *cefalosporinelor* de generaţia a III-a încă 7-10 zile. În lipsa răspunsului terapeutic sau în cazul apariţiei, în evoluţie, a semnelor neurologice de focar se impune examinarea prin C.T. cerebrală pentru depistarea eventualelor focare parameningeale.

Repetarea P.L. se va face în cazul unor meningite neo-natale, în infecţiile cu germeni gram negativi, şi oricând nu se remarcă o ameliorare după 48-72 de ore de tratament corect. Repetarea P.L. este nejustificată în cazul infecţiilor pneumococice sau meningococice ce evoluează favorabil sub tratament.

Indicaţiile examenului C.T., în evoluţia unei meningite sunt:
– suspiciunea de hidrocefalie;
– suspiciunea de abces cerebral;
– suspiciunea de ventriculită;
– în toate cazurile de evoluţie complicată, neexplicată.

Alte măsuri terapeutice

• Corticoterapia este o metodă controversată, indicată pentru efectele sale de reducere a fenomenelor toxice datorate distrugerii masive a bacteriilor la începutul tratamentului antibiotic, de reducere a conţinutului de fibrină în L.C.R. (previne cloazonările), de reducere a hipertermiei şi a efectelor toxice asupra perechii a VIII-a de nervi cranieni (se presupune că tratamentul cortizonic ar reduce sechelele de tip acustic post-meningitice).

• Utilizarea preparatelor cortizonice trebuie făcută cu prudenţă, ţinând cont de un raport optim între avantajele şi riscurile acestora. Se folosesc numai peste vârsta de 6 luni. În cazurile în care administrarea lor ete considerată oportună, aceasta se va face imediat înaintea prizei de antibiotic. Dexametazona este cel mai frecvent utilizată, i.v., în doză de 0,15 mg/kg/priză, la intervale de 4-6 h (sau 0,6 mg/kg/zi i.v. la 6 h), timp de 4 zile.

• În funcţie de evoluţia fiecărui caz, măsurile terapeutice vor mai viza şi combaterea febrei, a dezechilibrelor acido-bazice şi hidro-electrolitice a convulsiilor, a fenomenelor de h.i.c. sau de insuficienţă respiratorie.

Măsuri de profilaxie

Sunt pe deplin justificate datorită unei rate încă mari a mortalităţii prin infecţii meningeale şi datorită severităţii unora dintre sechelele postmeningitice. Principalele situaţii în care este indicată instituirea măsurilor profilactice sunt:

• Prevenirea meningitelor cu potenţial mare de transmisie interumană.

1. Meningita meningococică poate determina focare epidemice în special primăvara şi vara, mai frecvent în cadrul colectivităţilor. Se estimează că un procent de 2-5% din populaţie este reprezentat de purtători sănătoşi de meningococ, localizat la nivelul nazofaringelui. Datorită riscului crescut de contagiune, se indică profilaxia contacţilor prin administrarea de Ceftriaxonă 50-100 mg/kg/zi, i.v., o singură administrare sau de *sinerdol* 10 mg/kg/zi, 2 prize/zi, timp de 2 zile, depistarea şi tratarea purtătorilor asimptomatici. Vaccinarea antimeningococică se practică în unele colectivităţi de copii pentru a preveni apariţia sau extinderea unei epidemii.

2. Prevenirea meningitei pneumococice. Apariţia sa este corelată cu una din situaţiile următoare: focare infecţioase (pulmonare sau otice), capacitate redusă de apărare (imunosupresie dobândită fie prin boală-sindrom nefrotic, SIDA, talasemie, diabet zaharat, fie în cursul unor tratamente imunosupresoare, după splenectomie) sau în prezenţa traumatismelor craniene deschise. Se face prin creşterea rezistenţei

nespecifice, profilaxie cu antibiotice (Penicilină) şi eventual *vaccinare antipneumococică* a copiilor cu risc, după împlinirea vârstei de 2 ani.

3. Prevenirea unei însămânţări meningeale secundare în cadrul unor septicemii determinate de stafilococ, de germeni gram-negativi sau de streptococ. Se realizează prin tratamentul adecvat şi energic al focarelor microbiene.

Complicaţiile imediate ale meningitelor microbiene

- recidiva infecţiei meningeale în cazul tratamentului incomplet efectuat;
- cloazonările, rare şi în general caracteristice meningitelor sugarului, pot determina procese de ventriculită şi hidrocefalie secundară;
- revărsatele subdurale uni- sau bilaterale;
- abcesul cerebral;
- meningita bazilară.

Complicaţiile tardive

- convulsiile recurente;
- deficitele senzoriale (auditive sau vizuale);
- hidrocefalia şi retardul neuro-psihic.

Prognostic

Cu excepţia rarelor cazuri de purpură fulminans[1], meningita meningococică are cel mai bun prognostic în cadrul meningitelor bacteriene. Mortalitatea prin meningită meningococică se situează sub 10%, spre deosebire de cea pneumococică cu prognostic mult mai rezervat atât imediat (mortalitate 30-40%), cât şi tardiv (sechele 15%). Meningita cu germeni gram negativi, mai frecvent întâlnită la nou-născut, şi cea stafilococică continuă să aibă un prognostic rezervat, în primul rând prin rata crescută a mortalităţii (23-30%).

Urmărirea de durată

Evaluarea la externare trebuie să cuprindă un examen neurologic complet, testarea acuităţii vizuale şi auditive, evaluare nivelului de dezvoltare (Q.D. respectiv Q.I.). Se va continua evaluarea periodică a statusului neurologic şi a dezvoltării neuro-psihice pe o perioadă de cel puţin încă 2 ani.

[1] Purpura fulminans reprezintă o formă de septicemie meningococică cu evoluţie supraacută caracterizată prin apariţia de leziuni purpuric-echimotice ce evoluează rapid spre necroze cutanate extensive, şoc şi fenomene de C.I.D. urmate de coagulopatie de consum. În mod caracteristic L.C.R. conţine un număr mic de P.M.N., în schimb aspectul lichidului la examenul direct este de „cultură de germeni". Datorită evoluţiei supraacute, mortalitatea prin acest tip de infecţie meningogocică este foarte ridicată (peste 95%).

Tabelul 3. Alegerea substanţelor antimicrobiene în funcţie de etiologia meningitelor la copii

Germene	Antibiotic/asocieri de elecţie	Alternative	Durata tratamentului
Meningococ	penicilina G	cefotaxim sau ceftriaxonă cloramfenicol	7-10 zile
Pneumococ	penicilina G	ceftriaxonă + vancomycină + sinerdol cloramfenicol	10-14 zile
H. influenzae	ceftriaxonă sau cefotaxim	ampicilină sau cloramfenicol	10-14 zile
Stafilococ	cefuroxim	fosfomycin + sinerdol sau imipenem + sinerdol sau vancomycin + sinerdol	2-3 săptămâni, se continuă cu doze mici de flucloxacilin, dlyndamicin, cefadroxil sau claritromicin (în funcţie de antibiogramă), 1-2 săptămâni
Streptococ	penicilină G	penicilină G + gentamicină	2-3 săptămâni
E. coli	ceftriaxonă sau cefotaxim	ampicilină, cloramfenicol, ampicilină + gentamicină sau cloramfenicol	10-14 zile de la sterilizarea L.C.R.
Enterococ	ampicilină + gentamicină	imipenem, chinolone, biseptol, minocyclin	4-6 săptămâni
Salmonella	ceftriaxonă sau cefotaxim	chinolone, cloramfenicol	se continuă p.o. cu ciprofloxacin (în total 3-4 săptămâni)
Klebsiella	ceftriaxonă + gentamicină sau amikacină	se poate asocia şi o chinolonă	se continuă p.o. cu ciprofloxacin (în total minimum 14 zile)
Enterobacter	meropenem + gentamicină sau amikacină	se poate asocia şi o chinolonă	se continuă p.o. cu ciprofloxacin (în total minimum 14 zile)
Listeria m.	ampicilină + gentamicină	penicilina G sau cloramfenicol	4-6 săptămâni

II. ***Encefalitele acute***: sunt mai puţin frecvente în practica medicală curentă, având în special etiologie virală (enterovirusuri, herpes simplex 1 şi 2, sau asociate bolilor infecto-contagioase: oreion, varicelă, rujeolă).

Debutează cu semne nespecifice: febră, cefalee, vărsături, în context infecţios (acut respirator, de regulă), urmate de instalarea brutală a tulburărilor neurologice, dominate de modificări variabile ale stării de conştienţă (confuzie până la comă profundă), însoţite de prezenţa inconstantă a semnelor meningeale, a convulsiilor şi a semnelor neurologice de focar.

Diagnosticul se bazează pe date anamnestice (contact cu persoane bolnave, animale, insecte, istoric recent de boală eruptivă), pe datele clinice şi pe investigaţii.

Examenul L.C.R. arată un lichid hipertensiv, clar, cu o moderată pleiocitoză (10-500 elemente/mm^3 - limfocite), cu albuminorahie uşor crescută şi glicorahie normală.

Izolarea virusului este dificilă, dar un argument diagnostic poate fi reprezentat de creşterea de 4-5 ori a titrului de anticorpi în probele recoltate la debutul bolii şi în perioada de convalescenţă (la 3-4 săptămâni). Testele serologice utilizate sunt: reacţiile de hemaglutinoinhibare, reacţiile de fixare a complementului şi tehnica E.L.I.S.A.

E.E.G. cu aspect de disritmie lentă contribuie la stabilirea diagnosticului. În unele cazuri poate arăta anomalii focale (cele cu localizare temporală sunt sugestive pentru encefalita herpetică).

C.T. cerebrală nu evidenţiază modificări caracteristice.

Examenul F.O. pune în evidenţă edemul papilar în cazurile de h.i.c. secundară, de cele mai multe ori însă poate să nu evidenţieze modificări.

Tratamentul cuprinde măsuri generale de terapie intensivă şi presupune o monitorizare permanentă a funcţiilor vitale, când este posibil şi monitorizarea p.i.c. În cazul apariţiei acestora, mai implică şi corectarea dezechilibrelor hidro-electrolitice şi acido-bazice, tratamentul convulsiilor (fenobarbital 5 mg/kg/zi sau diazepam 0,3 mg/kg/doză), a edemului cerebral acut (dexametazonă 0,15 mg/kg/doză, i.v. la 4-6 ore şi manitol 20% 1-2 mg/kg/zi i.v. la 4-6 ore), combaterea febrei.

Tratamentul antiinfecţios specific, inexistent la ora actuală pentru majoritatea virusurilor, este posibil doar în infecţiile cu herpes simplex sau cu virus varicelo-zosterian, când se utilizează acyclovir (de selecţie) sau vidarabin (eficienţă mai redusă).

III. *Abcesul şi empiemul cerebral*: reprezintă inflamaţii localizate la nivel cerebral, de etiologie bacteriană, micotică sau parazitară. Principalele mecanisme de producere a abceselor cerebrale sunt reprezentate de:

- extinderea proceselor infecţioase de vecinătate: otite medii, otomastoidite, meningite complicate cu tromboze ale sinusurilor venoase intracraniene;
- metastaze septice cu punct de plecare endocarditele bacteriene (aproximativ 10% din M.C.C.[1] cianogene se complică cu abces cerebral), procesele de osteomielită, unele infecţii bronho-pulmonare sau cutanate;
- leziuni craniene penetrante (fisuri, plăgi).

Tabloul clinic iniţial (în faza de constituire a abcesului) poate sugera diagnosticul de meningită datorită debutului brusc cu febră, cefalee, redoarea cefei, vărsături, alterarea stării generale.

În evoluţie, se conturează însă, semnele de localizare reprezentate de deficitele neurologice focale variind cu dimensiunile abcesului şi cu vârsta pacientului.

[1] M.C.C. = malformaţii cardiace congenitale.

Examenul F.O.: apariţia edemului papilar se produce de obicei tardiv în cursul evoluţiei bolii.

L.C.R.: este hipertensiv, cu o aluminorahie normală sau uşor crescută, cu glucoză normală şi cu o pleiocitoză variabilă. Culturile sunt de obicei negative, mai ales în cazul aplicării de la debutul bolii a unui tratament antibiotic.

Diagnosticul etiologic poate fi stabilit printr-o tehnică specială, contra-imunelectroforeza.

E.E.G. arată iniţial modificări difuze (unde lente hipervoltate), iar în perioada de constituire a abcesului evidenţiază focarul de unde lente corespunzător localizării acestuia.

Examenul C.T. cerebral practicat cu substanţă de contrast reprezintă investigaţia de elecţie pentru confirmarea diagnosticului pozitiv. În plus, prin această explorare se mai pot obţine date în ceea ce priveşte localizarea, dimensiunea, grosimea peretelui abcesului, efectul acestuia asupra sistemului ventricular. Practicarea, în evoluţie, a examenului CT este utilă pentru a pune în evidenţă dispariţia colecţiei sau, în alte cazuri, prezenţa sechelelor (aderenţe ependimale, hidrocefalie secundară).

Tratamentul combină măsurile medicale (antibiotice cu spectru larg, tratament suportiv general) cu cele chirurgicale (evacuarea abcesului).

Prognosticul este în general rezervat (în special în abcesele multiple, în care mortalitatea este de peste 50%) şi ceva mai bun în abcesele unice la care tratamentul a fost precoce instituit.

***S.M. apărut în afara contextului infecţios*:**

Hemoragia subarahnoidiană la copil reprezintă o cauză rară, dar posibilă de S.M. cu evoluţie în afebrilitate.

Cel mai adesea reprezintă consecinţa rupturii unei malformaţii vasculare cerebrale (angiom, foarte rar anevrism) şi mult mai rar este secundară traumatismelor cranio-cerebrale (accidente, sindromul „copilului bătut") sau complicaţiilor unei H.T.A. necunoscute până în momentul respectiv.

Diagnosticul este sugerat de debutul brutal, în plină stare de sănătate aparentă, cu cefalee intensă, vărsături, redoare de tip meningitic, tulburări ale stării de conştienţă. Se mai pot asocia: convulsii, semne neurologice de focar sau de iritaţie corticală difuză (R.O.T. vii, semnul Babinski pozitiv).

Examenul F.O. poate evidenţia edem papilar (h.i.c.), dar un semn mai caracteristic este reprezentat de prezenţa hemoragiilor retiniene difuze sau cu localizare peripapilară.

Examenul L.C.R. (vezi diagnosticul etiologic).

C.T. cranian cu substanţă de contrast confirmă diagnosticul şi uneori oferă şi date legate de etiologia hemoragiei.

Angiografia cerebrală poate furniza date suplimentare pentru diagnostic (malformaţii vasculare cerebrale).

Leucemiile acute pot determina apariția unui sindrom meningeal (semne meningeale, afectarea unor nervi craniени), cel mai frecvent în evoluție (recăderi meningeale), dar uneori și la debut (diagnosticul pus pe prezența celulelor blastice în L.C.R.).

Tratamentul se încadrează în schema generală de tratament chimioterapic specific al bolii de bază.

Bibliografie selectivă

1. ANGELESCU M. – *Terapia cu antibiotice*, Ed. Medicală, București, 1998.
2. BETKE K., KUNZER W. – *Lehrbuch der Kinderheilkunde 5*, Auflage Georg Thieme Verlag, 1984.
3. KEMPE C. H., SILVER H. K., O'BRIEN D., FULGINITI V. A. – *Current pediatric diagnosis & treatment*, Appleton & Lange, 1987.
4. NELSON W. E. – *Textbook of Pediatrics*, 15th Edition, W. B. Saunders Company, 1996.
5. SIMON C., STILLE W. – *Antibiotika Therapie in Klinik und Praxis* 9. Auflage Schattauer, 1997.
5. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D., STAMATE M. – *Neurologie pediatrică* – Curs de pediatrie IMF București, 1981.

11.2. MENINGITA RECURENTĂ (M. Craiu)

Meningita recurentă (MR) este o afecțiune rară, dar care, datorită faptului că este subevaluată, poate avea evoluție letală. MR este definită ca două sau mai multe episoade de meningită, separate de perioade cu rezoluție clinico-biologică completă.

Tabelul 1. Etiologia meningitei recurente

Meningită recurentă aseptică	Meningită recurentă bacteriană
Sindrom Mollaret	*Streptococcus pneumoniae*
Chiste intraspinale sau intracraniene	*Neisseria meningitidis*
Sindrom Behçet	*Haemophillus influenzae*
Sarcoidoză	*Staphyllococcus aureus*
LES	*Escherichia coli*
Boală Lyme	*Enterobacter spp.*
Tumori intracraniene	*Streptococi din flora orală*
Anevrisme	*Citrobacter spp.*
Hemangiom cavernos	*Proteus spp.*
Induse de medicamente	*Streptococ tip B*
Sindrom migrenos	
Postneurochirurgie în fosa posterioară	
Virus herpetic tip 1 și 2	
Enterovirusuri	
Chist hidatic	

Pneumococul este cauza a peste 50% din cazurile de MR bacteriană, meningococul este al doilea germen – ca frecvență – fiind izolat la 10-20% din cazuri (în general, aceşti bolnavi au deficite de complement seric: $C_5 - C_9$), iar al treilea este *H. influenzae* (10-15% din cazuri). Stafilococul și germenii gram negativi menționați în tabel sunt rareori implicați și, de obicei, apar la pacienții cu o comunicare între spațiul subarahnoidian și piele (sinus dermal) sau intestin (fistulă neuroenterică posterioară sau meningomielocel).

Factorii implicați în favorizarea unor MR sunt: focarele de infecție parameningeană (vezi tabelul 2), anomalii congenitale (vezi tabelul 3), deficitele imunologice (vezi tabelul 4) și traumatismele craniocerebrale (în special la cei cu anomalii preexistente).

Tabelul 2. Focare de infecție parameningeană asociate cu meningită recurentă

Sinuzită	Mastoidită
Abces cerebral	Empiem subdural
Infecție de șunt (LCR - peritoneu sau v. jugulară)	Sinus dermoid infectat
Infecție de chist porencefalic	Fistulă neuro-enterică
Osteomielită vertebrală sau de oase craniene	Meningomielocel anterior

Tabelul 3. Malformații congenitale asociate cu meningită recurentă

Anomalii ale fosei anterioare
- Encefalocel
- Meningocel
- Defecte ale lamei ciuruite
- Mărire (lărgire) a spațiului subdural
- Chist intracranian

Anomalii ale osului temporal
- Displazia Mondini (defect cohlear ce predispune la MR)
- Anomalii ale scăriței
- Sindromul Klippel-Feil (gât scurt cu implantare joasă a părului și limitare a mișcărilor în regiunea cervicală), ca urmare a unor malformații vertebrale + fistule neuroenterice)
- Sindromul Pendred (hipoacuzie congenitală, de percepție, asociată cu tiroidomegalie și test cu perclorură anormal + displazie Mondini)
- Fistulă petro-mastoidiană
- Apeduct cohlear lărgit

Defecte ale coloanei
- Chist dermoid
- Fistulă neuroenterică

Tabelul 4. Anomalii imunologice asociate cu meningită recurentă

- Deficite de complement seric
- Hipogammaglobulinemie
- SIDA
- Leucemii
- Limfoame
- Disfuncție splenică

Tabelul 5. Meningite aseptice produse de medicamente

1. Antibiotice [2]
   - Ciprofloxacină
   - Penicilină
   - Hidrazidă
   - Cotrimoxazol
2. Antiinflamatorii nesteroidiene [3]
   - Ibuprofen
3. Gammaglobuline de uz intravenos [4]
4. Citostatice

Majoritatea pacienților prezintă tablou clasic de meningită, dar, de obicei, mult mai blând decât meningita acută [1]. Extrem de importantă este diagnosticarea acelor factori favorizanți implicați în patogenia MR, pentru aceasta fiind necesare consulturi interdisciplinare cu medicul specialist ORL, neurochirurg sau imunolog. În majoritatea cazurilor sunt necesare explorări imagistice deosebite: examen computer-tomografic, rezonanță magnetică nucleară etc.

Tratamentul are aceleași obiective ca și la meningitele acute, cu mențiunea că, după eradicarea momentului acut, trebuie vizată și cauza favorizantă, în cazurile ce au sancțiune chirurgicală. Nu pare rațional ca acei copii care au deficite imune și prezintă multiple episoade de MR să fie tratați cu antibioterapie cronică. Unii pacienți beneficiază de vaccinare antipneumococică și anti-*Haemophillus influenzae* (deși acești pacienți cu MR cu *H. influenzae* au, în general, deficit imun la nivelul complementului seric, ei având anticorpi anti-*H influenzae* în titru normal).

Bibliografie selectivă

1. MAITAR S., GHOSH S. K.: *Recurrent pyogenic meningitis - a retrospective study*. Q J Med, 73:919, 1989.
2. RIVER Y., AVERBUCH-HELLER L. et al.: *Antibiotic induced meningitis*. J. Neurol Neurosurg Psychiatry, 57:705, 1994.
3. CHEZ M., SILA C. A. et al.: *Ibuprofen-induced meningitis: detection of intrtathecal IgG synthesis of immune complexes*. Neurology, 39:1578, 1989.
4. CASTEELS-VAN DAELE M., WINDJDAELE L. et al.: *Intravenous immune globulin and acute aseptic meningitis*. N. Engl J Med, 323-614, 1990.

11.3. CONVULSIILE FEBRILE (I. Anca)

Definiție, generalități

Convulsiile reprezintă crize paroxistice, caracterizate prin contracții involuntare ale musculaturii striate (tonice, clonice, tonico-clonice), determinate de descărcări anormale ale neuronilor corticali, asociate sau nu cu tulburări ale stării de conștiență, senzoriale sau vegetative, percepute de bolnav și/sau de persoanele din jur.

La copil, semnificația crizelor convulsive este foarte diferită. Convulsiile reprezintă uneori doar manifestări ocazionale cu caracter acut și nerecurent; în alte cazuri însă, crizele convulsive pot avea drept substrat o afecțiune cronică, demonstrată printr-o tendință crescută la recurență.

Epilepsia se definește prin caracterul recurent al crizelor convulsive, etiologia acestora putând fi cunoscută (*epilepsie secundară, simptomatică sau organică*) sau necunoscută (*epilepsie idiopatică esențială sau genuină*).

Indiferent de etiologia lor, convulsiile reprezintă o urgență medicală deoarece prelungirea unei crize sau repetarea sa, în lipsa măsurilor terapeutice eficiente, crește atât riscul imediat (vital), cât și pe cel îndepărtat datorat sechelelor neurologice.

CONVULSII OCAZIONALE

Convulsiile, ca manifestări acute și ocazionale, sunt frecvent întâlnite la copii. Se consideră că acestea reprezintă un răspuns al encefalului în curs de maturizare la diferite tipuri de agresiuni (fizice, chimice etc.).

Convulsii febrile

Reprezintă tipul de convulsii ocazionale întâlnite cu cea mai mare frecvență în practica pediatrică, fiind acele convulsii apărute la sugar și la copilul mic, în contextul unei afecțiuni acute febrile de cauză extracerebrală.

Din punct de vedere fiziopatologic, la producerea crizei de convulsii febrile concură mai mulți factori:

- ascensiunea termică brutală (factor fizic ce scade pragul convulsivant);
- pragul convulsivant scăzut între 6 luni - 5 ani (corespunde unei ponderi crescute a mecanismelor excitatorii cerebrale față de cele inhibitorii);
- o predispoziție genetică (20-25% din acești copii au antecendente heredo-colaterale de convulsii febrile).

Incidența globală a convulsiilor febrile în populația infantilă este apreciată la 3%.

Pe baza datelor clinico-anamnestice și evolutive se diferențiază două tipuri de convulsii febrile a căror evoluție și prognostic sunt diferite.

1. *Convulsiile febrile simple*

- Pot surveni între vâsta de 6 luni - 5 ani, incidența maximă situându-se între 14 și 18 luni. Sunt mai frecvent întâlnite la sexul masculin.

• Apar în primele 24 de ore ale unei afecțiuni acute febrile (infecții acute respiratorii, infecții acute digestive, boli eruptive, vaccinări), evoluând cu febră peste 38,5°C.

• Criza convulsivă este tonică, clonică sau tonico-clonică, generalizată.

• Durata crizei este scurtă, în general sub 15 min. Nu determină starea de rău convulsiv.

• Examenul neurologic este normal, fără anomalii neuro-psihice preexistente sau deficit postcritic.

• Lipsesc antecedentele heredo-colaterale de convulsii recurente în afebrilitate.

• Există antecedente heredo-colaterale de convulsii febrile (aproximativ 20-25%).

• Traseu EEG (normal sau iritativ difuz imediat postcritic) este normal la 2 săptămâni de la criza convulsivă.

• Riscul recidivelor este crescut.

• Riscul de epilepsie este redus şi relativ apropiat de riscul populației generale, apreciat la 1%.

2. *Convulsiile febrile complexe*

• Sunt convulsiile apărute în context febril, la copii cu antecedente patologice neurologice (pre-, intra- sau postnatale).

• Vârstele la care pot surveni se situează în general fie sub 9 luni, fie peste 4 ani.

• Criza convulsivă este unilaterală.

• Durata crizei este prelungită, putând depăşi 15 min. Convulsiile pot avea caracter subintrant şi pot evolua spre starea de rău convulsiv.

• Examenul neurologic atât înainte, cât şi postcritic arată modificări (retard neuro-psihic, deficite motorii preexistente sau instalate postcritic).

• Tendință crescută de recurență a crizelor, atât imediat, cât şi ulterior.

• Risc crescut de sechele neurologice; riscul de epilepsie este crescut (10-15%).

• Traseul EEG este modificat atât imediat postcritic, cât şi în perioada intercritică.

• Necesită instituirea tratamentului anticonvulsivant cronic, de obicei chiar după prima criză.

Diagnostic diferențial

1. Infecții ale SNC: meningitele virale sau bacteriene, encefalitele.

Meningitele, mai ales sub vârsta de 1 an, pot debuta cu febră şi convulsii.

Efectuarea puncției lombare în caz de convulsii febrile este obligatorie în următoarele situații:

– suspiciune clinică de meningită;
– vârsta sub 2 ani;
– prima criză de convulsii febrile;
– revenirea după criză se face cu dificultate.

2. Alte cauze de convulsii ocazionale:

a. Metabolice:
– hipocalcemice;
– hipoglicemice;
– hipoxice, hiperoxice;
– hiponatremice (intoxicații cu apa), hipernatremice.

b. Toxic-medicamentoase:
– intoxicații cu organo-fosforice, teofilină, fenotiazine, antidepresive, alcool, antihistaminice, vitamina A, HIN, stricnină etc.

c. Infecții cu *Salmonalla, Shigella*, tetanosul.

d. Afecțiuni intracraniene:
– traumatisme cranio-cerebrale;
– tumori cerebrale;
– abces cerebral;
– tromboflebite, hemoragii intracraniene;
– encefalopatii acute (sindrom Reye);
– edemul cerebral acut.

e. Hipertensiunea arterială (encefalopatia hipertensivă).

3. Epilepsia: diagnosticul diferențial poate fi uneori dificil, mai ales când criza de convulsii are caracter complex. Efectuarea EEG (inutilă în primele 7-14 zile de la criza de convulsii febrile simple când poate avea aspect iritativ, nespecific) este justificată în cazul suspiciunii clinice de epilepsie, când poate aduce date sugestive pentru diagnostic. Elementul esențial care confirmă diagnosticul de epilepsie este reprezentat de tendința de recurență în timp a crizelor convulsive.

Investigații

De cele mai multe ori, într-un context clinico-anamnestic evocator, diagnosticul pozitiv al convulsiilor febrile este relativ uşor de stabilit. Practicarea selectivă a următoarelor investigații poate fi utilă uneori pentru excluderea altor cauze de convulsii, în situații ce ridică probleme de diagnostic diferențial:

– hemogramă, calcemie, glicemie, ionograma serică, Astrup, uree, creatinină, examen sumar de urină;
– examenul F.O., radiografie craniană, EEG, E.T.F., P.L.;
– examen toxicologic (din sânge, urină, LCR, lichid gastric).

Tratament

Tratamentul crizei de convulsii

1. *Tratamentul anticonvulsivant* se face prin administrarea de:

• Diazepam administrat i. v. lent:
– fiole de 10 mg/2 ml;
– în doză de 0,3-0,5 mg/kg corp/priză;
– cu posibilitatea de repetare a dozei la interval de 15-30 min în cazul reapariției sau continuării convulsiilor, până la o doză maximă totală de 2 mg/kg/24 de ore.

• Diazepam administrat intrarectal:
- Diazepam soluție de administrare rectală, seringă + canulă (2,5 ml) conținând 5 mg, respectiv 10 mg;
- dozele utilizate de 5 mg sub vârsta de 3 ani[1] și de 10 mg peste vârsta de 3 ani;
- absorbția foarte bună justificată utilizarea sa în situațiile în care nu există posibilitatea abordului venos.

Destul de frecvent, copilul este adus la spital în perioada postcritică, când atitudinea terapeutică trebuie să se concentreze spre combaterea eficientă a următoarelor ascensiuni febrile ce pot surveni în evoluția bolii acute și spre profilaxia reapariției, în următoarele ore, a unor noi crize de convulsii febrile.

2. Tratamentul antitermic:
- reprezintă o măsură esențială, ținând cont de faptul că ascensiunea febrilă a determinat în mod primordial criza și de riscul existent de reapariție a convulsiilor în următoarelor 24 de ore;
- se folosesc mijloace antitermice medicamentoase: *acetaminofen (paracetamol)* în doză de 10-15 mg/kg/priză, la intervale de 6 h p.o. sau intrarectal sau *metamizol sodic* (*algocalmin*) p.o. 50 mg/kg/zi (1 ml = 500 mg = 30 pic) sau i.v.[2] cu prudență și lent, ritm de 1 ml/min sau *acid acetil salicilic* 30-50 mg/kg corp (cu precauții datorită riscului de sindrom Reye în cazul infecțiilor cu virus gripal sau în varicelă);
- mijloacele hipotermizante fizice (împachetări, băi hipotermizante) vor fi asociate în cazul eșecului parțial sau total al tratamentului medicamentos;
- hidratarea corectă a copilului reprezintă o măsură auxiliară ce previne deshidratarea ce poate accentua hipertermia.

3. Tratamentul etiologic al infecției: în majoritatea cazurilor nu este posibil, fiind vorba de infecții virale. Administrarea de antibiotice se va face doar în cazurile de infecții bacteriene.

Profilaxia recidivelor

Nu există la ora actuală studii care să confirme beneficiul tratamentului anticonvulsivant cronic care, aplicat copiilor cu convulsii febrile simple, ar putea preveni apariția ulterioară a unei epilepsii.

Actualmente se consideră inutilă, chiar dăunătoare (datorită efectelor adverse), profilaxia de lungă durată a recidivelor, în cazul copiilor cu risc scăzut (crize de convulsii febrile simple). În aceste cazuri se indică eventual administrarea profilactică, discontinuă a medicației anticonvulsivante, numai în perioada de debut a afecțiunii acute febrile, când riscul de recurență a convulsiilor este maxim. Tendința actuală, în cazul primei

[1] Nu se administrează sub vârsta de 4 luni.

[2] Administrarea i.v. prezintă risc de reacții alergice (șoc anafilactic). Algocalminul nu se administrează sub vârsta de 3 luni sau sub greutatea de 3000 g.

crize de convulsii febrile simple, este de educație profilactică a părinților, cu explicarea în amănunt a riscului unei noi ascensiuni febrile necontrolată prompt și eficient prin mijloace antitermice, cu prezentarea tuturor mijloacelor antitermice medicamentoase și fizice ce trebuie utilizate (doze, cale de administrare, riscuri), în ideea conform căreia convulsiile febrile simple sunt rezultatul febrei cu valori mari, incomplet sau deloc controlate.

(1) Profilaxia discontinuă

• Se poate aplica doar copiilor cu risc scăzut, dar la care nu există certitudinea unui bun control al eventualelor ascensiuni febrile. Măsura vizează numai perioada de debut a altor afecțiuni acute febrile. Durata maximă a profilaxiei discontinue este până la vârsta de 4-5 ani.

• Se asociază măsurile antitermice cu administrarea de diazepam. Diazepamul administrat per os sau intrarectal reprezintă o metodă eficientă de reducere a riscului de reapariție a convulsiilor febrile. Dozele sunt de 0,5-1 mg/kg/zi, administrate în 3- 4 prize (doza maximă 20 mg/zi), pe toată perioada de evoluție a afecțiunilor febrile (în general timp de 2-3 zile).

(2) Profilaxia de durată

Reprezintă la ora actuală o metodă controversată atât în ceea ce privește indicațiile sale, cât și în ceea ce privește substanțele utilizate.

• Se indică doar copiilor cu risc crescut, justificat prin prezența a cel puțin doi dintre următorii factori:
- istoric familial de convulsii recurente în afebrilitate;
- retard neuro-psihic sau alte anomalii neurologice prezente înaintea crizei;
- criza de convulsii febrile cu caracter complex;
- prima criză sub vârsta de 9 luni sau peste 4 ani.

• Se face prin administrarea de fenobarbital în doze de 3,5-6 mg/kg/zi p.o., în 2 prize. Când fenobarbitalul nu este tolerat, se utilizează fie primidonă în doză de 20 mg/kg/zi, fie valproatul de sodiu în doză de 20-30 mg/kg/zi, în 2-3 prize, cu monitorizare periodică datorită toxicității hepatice crescute la copil. Administrarea se face în aceste cazuri pe toată perioada de risc crescut pentru recurența convulsiilor (în general până la vârsta de 5 ani).

• Tratamentul continuu prezintă dezavantajele reacțiilor adverse cognitive și comportamentale și este adesea abandonat din neglijență sau din motive de ordin psihologic din partea părinților. În cazurile în care este aplicat corect, reduce în mod sensibil riscul recidivelor.

Evoluție și prognostic

Evoluția convulsiilor febrile este, în general, favorabilă. Dezvoltarea neuro-psihică a copiilor care au avut convulsii febrile simple este normală.

Elementele care pot influența prognosticul și evoluția acestor copii sunt rerpezentate de:

• Riscul ridicat de recurență caracteristic acestui tip de convulsii. Observat la 30-50% din cazuri, este mai mare în cazul primei crize apărute la vârsta de sugar, a existenței antecedetelor heredocolaterale

de convulsii febrile, crizelor convulsive complexe. Prima criză produsă < 12 luni determină un risc de 50% pentru minimum o recurență, spre deosebire de riscul mai scăzut de recurență - 30% în cazul primei crize > 12 luni. După vârsta de 4-5 ani acest risc diminuă.

• Riscul apariției convulsiilor recurente, de tip epileptic, este foarte redus în cazul unei singure crize şi creşte cu numărul acestora, depinzând în mare măsură şi de caracterul complex al crizelor, de existența în familie a antecedentelor de convulsii recurente în afebrilitate. Adeseori, este dificil de apreciat debutul unei epilepsii primar generalizate, cu ocazia primei crize de convulsii în context febril apărută la un sugar. De cele mai multe ori, argumentul clinic esențial în favoarea diagnosticului de epilepsie este reprezentat de evoluția ulterioară.

Bibliografie selectivă

1. CIOF E., CIOFU C.: *Esențialul în pediatrie*, Ed. medicală Amaltea, Bucureşti, 1997.
2. MĂGUREANU SANDA: *Elemente de neurologie pediatrică*, Ed. Universitară Carol Davila – Bucureşti, 1999.
3. MĂGUREANU SANDA: *Medicația antiepileptică-date actuale*, Terapeutica, vol. 1, nr. 2, nov. 1994.
4. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D., STAMATE M.: *Neurologie pediatrică* - Curs de pediatrie, IMF Bucureşti, 1981.
5. SCHNEBLE H., ERNST J.P.. *Vademecum antiepilepticum*, Pharmakotherapie der Epilepsien 14, überarbeitete Auflage, Deutsche Sektion der Internationaler Liga gegen Epilepsie, 1997.

11.4. EPILEPSIA (D. Craiu)

Definiții

Criza epileptică este caracterizată prin manifestări clinice provocate de o descărcare anormală, paroxistică şi excesivă a unui grup de neuroni cerebrali. Manifestările clinice constau în fenomene paroxistice tranzitorii, legate de zonele corticale afectate de descărcare şi pot include: modificări de conştiență, fenomene motorii, senzitive, autonome, percepute de pacient sau de persoanele din jur. Criza epileptică poate fi neprovocată sau se poate datora unei agresiuni cerebrale acute; o dată cu rezolvarea cauzei, criza nu se mai repetă (crize epileptice ocazionale).

Epilepsia este o afecțiune cronică, ce se caracterizează prin două sau mai multe crize epileptice recurente, neprovocate de o cauză acută.

O criză unică sau izolată este termenul folosit atunci când apar una sau mai multe crize epileptice într-un interval de 24 ore. În general, nu se pune diagnosticul de epilepsie atunci când pacientul a avut o singură criză. În anumite situații, când există modificări EEG (electroencefalografice) tipice pentru epilepsie, se poate pune acest diagnostic şi în cazul unei singure crize şi se poate începe tratamentul cu medicamente antiepileptice.

Epilepsie activă - pacient cu epilepsie care a avut cel puțin o criză epileptică în ultimii 5 ani indiferent dacă este sau nu tratat cu MAE (medicamente antiepileptice).

Epilepsie în remisie cu tratament - pacient cu epilepsie care nu a avut crize în ultimii 5 ani, fiind sub tratament cu MAE în momentul evaluării.

Epilepsie în remisie fără tratament - pacient cu epilepsie care nu a avut crize în ultimii 5 ani sau mai mult, fiind fără tratament în momentul evaluării.

Status epilepticus - criză epileptică unică, cu durată mai mare de 30 minute sau mai multe crize între care pacientul nu îşi recapătă conştiență, durând cel puțin 30 minute.

Convulsia febrilă este o criză ce apare în copilărie după vârsta de 1 lună (între 3 luni şi 5 ani [1]) asociată cu o afecțiune febrilă ce nu a fost provocată de o infecție a SNC (sistemul nervos central), la un copil care nu a avut convulsii neonatale, crize epileptice neprovocate sau crize acute simptomatice.

Crizele neonatale sunt convulsiile epileptice care apar în primele 4 săptămâni de viață.

Crizele provocate (crizele simptomatice acute) sunt crize epileptice provocate de o agresiune cerebrală acută, apărută în contextul unei afecțiuni acute sistemice, metabolice sau toxice (infecție, tumoră, traumatism cranio-cerebral, accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic, intoxicație acută).

Crizele neprovocate sunt crize presupuse simptomatice, dar fără să existe un factor determinant acut. Se pot diferenția două grupe la care există istoric pozitiv pentru afecțiuni ce cresc riscul apariției crizelor epileptice:

- *encefalopatie statică* datorată unei lezări cerebrale neprogresive;
- *afecțiune cerebrală progresivă* (tumori de grad mic, infecții cu virusuri lente, infecție HIV, boli autoimune, boli metabolice şi heredo-degenerative identificate).

2. *Crize neprovocate de etiologie necunoscută*, în care nu poate fi depistat un factor etiologic. În acest caz trebuie făcută deosebirea între crizele idiopatice şi cele criptogenice (a se vedea subcapitolul „clasificare").

Criza neepileptică este caracterizată prin manifestări clinice care nu sunt produse de o descărcare anormală a unui grup de neuroni cerebrali. În acest grup pot fi incluse diverse tulburări ale funcțiilor cerebrale cum ar fi: vertijul, sincopa, diversele tulburări de mişcare, tulburările de somn, enurezisul, migrena etc.

Crizele psihogene sunt manifestări clinice care apar în episoade cu debut brusc, nu sunt datorate unor descărcări paroxistice neuronale, au caracteristicile clinice ale tulburării conversive (psihotraumă, cauză declanşatoare, demonstrativitate, beneficiu secundar, model, pot fi induse, conduse şi oprite prin persuasiune).

(a) Date epidemiologice

- epilepsia este a doua afecțiune neurlogică, ca frecvență, după cefalee;
- prevalența epilepsiei se situează în jur de 1%;
- incidența este între 40 şi 190 cazuri noi la 100 000 locuitori pe an (în funcție de studiile efectuate în diverse țări);
- incidența pe grupe de vârstă arată că 50-60% dintre toate cazurile de epilepsie debutează înainte de 16 ani. La adultul tânăr, incidența epilepsiei este scăzută, pentru a creşte din nou peste vârsta de 70 ani;
- riscul unei persoane de a avea o criză epileptică în cursul vieții este de 8-10%.

2. Clasificare

1. Clasificarea internațională a crizelor epileptice este o clasificare semiologică, ținând cont de aspectul clinic al crizelor (tabelul 1).

Crizele parțiale se datorează descărcării electrice paroxistice a unui grup de neuroni cerebrali, exprimate prin manifestări clinice legate de localizarea acestui grup de neuroni şi cu aspecte EEG focale. În funcție de semnele clinice, crizele parțiale pot fi: cu semne motorii, senzitive, senzoriale, vegetative sau pshice.

În funcție de gradul de afectare a conştienței, crizele parțiale pot fi:

– *simple* - cu păstrarea conştienței; acestea pot evolua spre crize complexe sau pot rămâne crize simple; de asemenea, pot evolua spre crize secundar-generalizate;

– *complexe* - cu pierderea conştienței; se pot generaliza secundar sau nu.

Crizele generalizate se datorează descărcării paroxistice bilaterale sincrone a neuronilor cerebrali, exprimate prin manifestări clinice generalizate (deşi uneori miocloniile pot fi asimetrice), cu descărcări epileptice generalizate bilaterale sincrone pe EEG.

Din punct de vedere clinic, crizele generalizate pot fi neconvulsive (absențele) sau convulsive, cu fenomene mioclonice, tonice, clonice, tonico-clonice sau atone [5].

Crizele neclasificabile sunt crize care nu pot fi încadrate în nici o categorie din cele de mai sus.

2. Clasificarea internațională a epilepsiilor, sindroamelor epileptice şi a afecțiunilor convulsivante înrudite.

Un sindrom este o grupare de semne şi simptome care apar, de obicei, simultan şi care poate avea etiologii diferite.

În clasificarea sindromologică a epilepsiilor, pentru definirea unui sindrom se iau în considerație: vârsta de debut, tipul de crize, statusul neuropsihic, antecedentele heredocolaterale, EEG, răspunsul la tratament, severitatea, evoluția.

Clasificarea sindromologică vizează şi etiologia, împărțind sindroamele epileptice în:

- *simptomatice* – datorate unei leziuni cerebrale cunoscute sau identificabile, dobândită anterior (nu o cauză acută!);
- *idiopatice* – de etiologie necunoscută, presupusă a fi genetică (aceşti pacienți au, de obicei, intelectul şi aspectele examenului neurologic normale);
- *criptogenice* – datorate unei leziuni cerebrale dobândite (inclusiv anomalii de dezvoltare produse prenatal), care nu au fost identificate sau au cauza necunoscută. Cele mai multe dintre epilepsiile parțiale pot fi încadrate în această categorie.

De asemenea, clasificarea sindromologică încearcă împărțirea sindroamelor în sindroame parțiale (legate de o localizare) şi generalizate. Pentru scopuri chirurgicale, de exemplu, se încearcă localizarea anatomică (epilepsie frontală, rolandică, temporală, occipitală).

Se poate face clasificarea în funcție de factorii precipitanți (tabelul 2).

Tabelul 1. Clasificarea internațională a Crizelor Epileptice [2]

1. Crize parțiale
Crize parțiale simple:
– cu semne motorii;
– cu semne somato-senzitive sau senzoriale specifice;
– cu semne sau simptome vegetative;
– cu simptome psihice.
Crize parțiale complexe:
– cu debut parțial simplu şi afectarea ulterioară a conştienței;
– cu afectarea conştienței de la început.
Crize parțiale cu generalizare secundară:
– crize parțiale simple cu generalizare secundară;
– crize parțiale complexe cu generalizare secundară;
– crize parțiale simple care evoluează către crize complexe, cu generalizare secundară.
2. Crize generalizate (convulsive sau neconvulsive)
Absențe: tipice, atipice
Crize mioclonice
Crize tonice
Crize clonice
Crie tonico-clinice
Crize atone (astatice)
3. Crize epileptice neclasificabile

Date clinice

Dintre sindroamele epileptice clasificate în tabelul 2 vor fi descrise în continuare cele mai frecvent întâlnite în practica pediatrică.

Tabelul 2. Clasificarea internațională a epilepsiilor și sindroamelor epileptice (după ILAE 1981)

1. Epilepsii și sindroame epileptice legate de o localizare (focale, parțiale)
- 1.1. Idiopatice (cu debut legat de vârstă)
  - Epilepsia benignă a copilului cu vârfuri centro-temporale
  - Epilepsia copilului cu paroxisme occipitale
  - Epilepsia primară de lectură
- 1.2. Simptomatice: această categorie cuprinde sindroame cu variabilitate individuală, clasificarea bazându-se pe localizarea anatomică, pe aspectele clinice, pe tipul crizelor și pe factori etiologici (dacă sunt cunoscuți).
  - Epilepsie cu crize parțiale simple cu origine: frontală/temporală/parietală/occipitală/lobi multipli/origine necunoscută;
  - Epilepsie cu crize parțiale complexe cu origine: frontală/temporală/parietală/occipitală/lobi multipli/origine necunoscută.
- 1.3. Neîncadrabile ca idiopatice sau simptomatice

2. Epilepsii și sindroame epileptice generalizate
- 2.1. *Idiopatice* (cu debut legat de vârstă)
  - Convulsii neonatale familiale benigne.
  - Convulsii neonatale benigne
  - Epilepsia mioclonică benignă a sugarului
  - Epilepsia absență a copilului (picnolepsia)
  - Epilepsia absență juvenilă
  - Epilepsia mioclonică juvenilă (petit mal impulsiv)
  - Epilepsia cu crize tonico-clonice generalizate de trezire
- 2.2. Criptogenice sau simptomatice
  - Sindrom West (spasmele infantile)
  - Sindrom Lennox-Gastaut
  - Epilepsia cu crize mioclono-astatice
  - Epilepsia cu absențe mioclonice
- 2.3. Simptomatice
- 2.3.1. Cu etiologie nespecifică
  - Encefalopatia mioclonică precoce
- 2.3.2. Sindroame specifice
  - Crizele epileptice pot fi o complicație a multor afecțiuni. În această grupă vor fi incluse acele afecțiuni în care crizele convulsive sunt semn de debut sau manifestare predominantă.

3. Epilepsii și sindroame epileptice nedeterminate
- 3.1. Atât cu crize generalizate, cât și focale
  - Convulsii neonatale

  - Epilepsia mioclonică severă a sugarului
  - Epilepsia cu descărcări continue de complexe vârf-undă în timpul somnului cu unde lente
  - Afazie dobândită cu epilepsie (sindrom Landau Kleffner)
- 3.2. Cu crize despre care nu se poate spune sigur dacă sunt generalizate sau focale. Aici pot fi incluse toate crizele tonico-clonice generalizate al căror aspect clinic și EEG nu permite o clasificare clară în crize generalizate sau legate de o localizare (majoritatea crizelor tonico-clonice generalizate din timpul somnului)

4. Sindroame speciale:
- Convulsii febrile
- Crize izolate sau status epilepticus izolat
- Crize ce apar numai în condițiile unui eveniment acut metabolic sau toxic (alcool, droguri, eclampsie, uremie etc.)

1. Epilepsia parțială benignă cu vârfuri centro-temporale
- sindrom idiopatic;
- debut - 3-13 ani (cu maximum de frecvență 9-10 ani);
- predominență masculină;
- predispoziție genetică;
- clinic: cel mai frecvent - crize parțiale simple scurte motorii hemifaciale; frecvent asociază simptome somato-senzoriale; ambele tipuri apar de obicei în somn. De regulă, fără pareză postcritică;
- EEG: vârfuri centro-temporale de mare voltaj, adesea urmate de unde lente, activate de somn și cu tendința de a migra de pe o parte pe alta;
- răspuns bun la tratament - CBZ (carbamazepina este de primă alegere);
- prognostic - bun - crizele dispar de obicei spre adolescență, uneori chiar și fără tratament.

II. Epilepsia copilului cu paroxisme occipitale
- acest sindrom are, în principiu, caracteristici similare cu cel precedent;
- clinic: crizele debutează cu simptome vizuale (amauroză, fosfene, iluzii, halucinații) și sunt adesea urmate de crize clonice de hemicorp sau automatisme; în 25% dintre cazuri crizele sunt imediat urmate de cefalee cu caracter migrenos;
- EEG: paroxisme de vârfuri sau sharp-waves de mare amplitudine care apar ritmic în regiunea occipitală sau temporală posterioară uni- sau bilateral cu ochii închiși;
- prognosticul este variabil.

III. Convulsiile neonatale familiale benigne
- sunt rare;
- transmitere autosomal dominantă;
- clinic: apar de obicei în zilele 2-3 de viață, cu aspect de crize clonice sau crize de apnee;
- EEG: nespecific.
- anamneza şi investigațiile nu pot demonstra existența unor factori etiologici;
- evoluție: 14% dintre acești pacienți dezvoltă epilepsie.

IV. Convulsiile neonatale benigne
- clinic: crize clonice sau de apnee, foarte frecvente, ce debutează în jurul zilei a 5-a de viață;
- investigațiile: date normale;
- EEG interictal: unde theta ascuțite;
- evoluție: bună, fără afectarea dezvoltării ulterioare; crizele nu se mai repetă.

V. Epilepsia mioclonică benignă a sugarului
- clinic: decărcări mioclonice generalizate cu debut în primii doi ani de viață, la copii normali, din familii cu istoric de convulsii sau epilepsie;
- EEG: descărcări generalizate de unde ascuțite ce apar în primele stadii ale somnului;
- evoluție: crizele dispar cu un tratament adecvat; în adolescență pot apărea alte tipuri de crize idiopatice, cum ar fi crizele generalizate tonico-clonice la trezire; rareori pot să apară: uşoară întârziere în dezvoltarea intelectuală sau tulburări de personalitate.

VI. Epilepsia absență a copilului
- aparține sindroamelor epileptice generalizate;
- debut: 3-10 ani (cu maximum de frecvență la 6-7 ani);
- predispoziție genetică (transmitere multifactorială);
- examen neurologic - normal;
- mai frecvent la fete decât la băieți;
- clinic: absențe tipice (episoade scurte [10-20 secunde] de pierdere completă a conştienței, cu debut şi sfârşit brusc, care întrerup activitatea; pacientul îşi reia activitatea „de unde a läsat-o", fără modificări ale tonusului postural; uneori asociază mici automatisme, mioclonus palpebral) cu frecvență zilnică mare (zeci-sute pe zi), foarte uşor de declanşat prin hiperventilație la pacientul netratat (test diagnostic uşor de realizat);
- EEG: descărcări generalizate de complexe vârf-undă cu frecvența de 3 cicli/s, cu debut şi sfârşit brusc, apărute pe un traseu de fond normal;
- răspuns bun la tratament (valproat, etosuccinimide);

- evoluție: 50% asociază alte tipuri de epilepsii idiopatice la adolescență;
- prognostic bun - crizele de obicei dispar până la vârsta de 20 ani.

VII. Epilepsia absență juvenilă
- sindrom epileptic idiopatic;
- predispoziție genetică;
- debut: la adolescență;
- examen neurologic şi psihic: normale;
- clinic: mai lungi ca durată şi mai rare decât absențele copilului;
- frecvent asociate cu alte tipuri de crize epileptice idiopatice de adolescență (crize mioclonice, crize tonico-clonice generalizate de trezire);
- distribuție egală pe sexe;
- EEG: descărcări generalizate de complexe vârf-undă cu frecvență de obicei mai mare de 3 cicli/s, cu debut şi sfârşit brusc, apărute pe un traseu de fond normal;
- răspuns bun la tratament;
- prognostic favorabil, dar mai puțin favorabil decât absențele copilului.

VIII. Epilepsia mioclonică juvenilă (sindrom Janz)
- sindrom epileptic idiopatic;
- probabil cea mai frecventă formă de epilepsie primar-generalizată;
- predispoziție genetică (transmitere autosomal recesivă sau dominantă; în unele familii - gena responsabilă este localizată pe cromozomul 6); există istoric familial de epilepsie în aproximativ 50% dintre cazuri;
- debut: între 9-18 ani (maximum de frecvență: 13-16 ani);
- examen neurologic normal;
- clinic: mioclonii bilaterale, de obicei simetrice, care apar cel mai frecvent la nivelul umerilor şi membrelor superioare, unice sau repetitive, rareori mioclonii masive care provoacă cădere; apar tipic dimineața, la trezire; fotosensibilitatea este frecvent prezentă;
- factori precipitanți: stimularea luminoasă intermitentă, privarea de somn, alcoolul;
- frecvent asociate cu alte tipuri de crize epileptice idiopatice de adolescență (crize de absență juvenile, crize tonico-clonice generalizate de trezire);
- EEG: descărcări generalizate de complexe vârf-undă şi, caracteristic, polivârf-undă ce coincid cu mioclonii;
- distribuție egală pe sexe;
- răspuns bun la tratament (valproat, ca primă alegere);
- prognostic bun cu tratament; este o formă de epilepsie farmaco-dependentă (91% dintre pacienți recad la oprirea tratamentului). Pacienții nu se deteriorează neuropsihic, putând duce o viață absolut normală dacă iau tratamentul continuu.

IX. Epilepsia cu crize tonico-clonice generalizate la trezire

- epilepsie idiopatică;
- debut la adolescență;
- tipic: crize generalizate tonico-clonice ce apar în special la trezire; uneori crize parțiale secundar generalizate;
- EEG-ul interictal poate fi normal sau poate prezenta descărcări de complexe vârf-undă sau polivârf-undă (în special dacă se asociază mioclonii);
- factori precipitanți: privarea de somn, abuzul de alcool, stimularea luminoasă intermitentă;
- frecvent asociată cu alte forme de epilepsie de adolescență;
- pacienții prezintă frecvent fotosensibilitate;
- examen neurologic: normal;
- răspuns bun la tratament (valproat, de preferat; uneori poate fi utilă carbamazepina, dacă nu sunt asociate absențe sau mioclonii);
- prognostic bun,.

X. Sindromul West (spasmele infantile)

Sindromul West a fost descris ca triadă: spasme infantile, oprire a dezvoltării psihomotorii, hipsaritmie pe EEG.

- este un sindrom epileptic criptogenic sau simptomatic;
- caracteristic sugarului (debutul sub vârsta de 1 an);
- clinic apar spasme în flexie sau extensie (de obicei asociind o componentă tonică) ale capului, membrelor superioare și, mai puțin, ale membrelor inferioare; aceste spasme apar în „salve", mai multe astfel de „salve" pe zi, de obicei la trezire sau adormire;
- dezvoltarea neuropsihică a sugarului este de obicei afectată, fie înainte, fie după debutul spasmelor; rareori dezvoltarea neuropsihică este normală sau aproape normală (unii autori au descris spasmele infantile idiopatice, cu prognostic bun);
- EEG are un aspect tipic denumit hipsaritmie (traseu difuz dezorganizat, asincronie bilaterală, cu unde lente de mare voltaj, descărcări epileptice multifocale);
- din punct de vedere etiologic, sindromul poate să apară în unele sindroame neurocutanate (în special în scleroza tuberoasă), în boli metabolice și degenerative, în disgenezia corticală, în leziuni dobândite (anorexie, hemoragie, traumatisme cranio-cerebrale, tumori, infecții); uneori cauza nu poate fi evidențiată (cazurile criptogenice, idiopatice);
- tratament: corticoterapie (ACTH = hormon adrenocorticotropic), vigabatrin, benzodiazepine (Nitrazepam), topiramat, lamotrigină;
- prognosticul pe termen lung este prost, atât din punct de vedere al crizelor [o dată cu înaintarea în vârstă se transformă în alte tipuri de crize (de obicei evoluează către sindrom Lennox-Gastaut), cu răspuns prost la tratament], cât și din punct de vedere al dezvoltării neuropsihice (se asociază frecvent cu retard mintal și diverse sindroame neurologice).

XI. Sindromul Lennox-Gastaut

- sindrom epileptic criptogenic, simptomatic;
- debut în copilărie: 1-8 ani (frecvența maximă la vârsta de preșcolar);
- cele mai frecvente tipuri de crize sunt crizele tonice axiale (cu frecvență maximă în cursul nopții), atone și absențele, dar, în principiu, pot apărea orice fel de crize (mioclonice, tonico-clonice generalizate, parțiale); pacienții prezintă frecvent status epilepticus;
- dezvoltarea neuropsihică este de obicei afectată, fie anterior, fie după debutul crizelor epileptice;
- EEG prezintă descărcări generalizate de complexe vârf-undă lente (cu frecvența mai mică de 3 cicli/s) pe un traseu de fond anormal, cu descărcări iritative multifocale. În timpul somnului pot să apară descărcări de ritmuri rapide (10 cicli/s);
- de obicei, crizele sunt rezistente la tratament;
- prognosticul este rezervat, atât din punct de vedere al crizelor, cât și din punct de vedere al dezvoltării intelectuale (retard mintal).

XII. Epilepsia cu crize mioclono-astatice (sindromul Doose)

- aparține sindroamelor epileptice criptogenice;
- debut între 7 luni și 6 ani (frecvența maximă între 2-5 ani);
- de obicei există predispoziție ereditară;
- dezvoltare psihomotorie normală;
- clinic, tipurile de crize sunt: mioclonice, astatice, mioclono-astatice, absențe cu componente tonice și clonice și tonico-clonice; pacienții prezintă frecvent status epilepticus; convulsiile tonice apar târziu în cazurile cu evoluție nefavorabilă;
- EEG este inițial normal; pot apărea ritmuri de 4-7 cicli/s și descărcări neregulate de complexe vârf-undă și polivârf-undă;
- evoluția și prognosticul sunt variabile de la caz la caz.

XIII. Epilepsia cu absențe mioclonice

- sindrom epileptic criptogenic;
- debut în jur de 7 ani, dar poate fi și mai devreme;
- predominanță masculină;
- clinic: absențe însoțite de mioclonii bilaterale, frecvent asociate cu componentă tonică; crizele apar de mai multe ori pe zi; consistența este, de obicei, parțial păstrată;
- EEG prezintă întotdeauna, simultan cu manifestările clinice, descărcări de complexe vârf-undă generalizate, simetrice, sindroame cu frecvență de 3 cicli/s, asemănător cu aspectul EEG din absențele copilului;
- prognosticul este rezervat, comparativ cu absențele copilului, retard mintal și poate evolua spre alte sindroame, ca de exemplu, spre sindrom Lennox-Gastaut.

XIV. Encefalopatia mioclonică precoce

- debut înainte de vârsta de 3 luni;
- frecvent apar cazuri familiale, sugerând existența unei boli metabolice ereditare. Nu a putut fi depistată o modificare genetică unică (probabil etiologii multiple cu acelaşi aspect clinic);
- clinic se manifestă inițial prin mioclonii fragmentate, ulterior apar crize parțiale, mioclonii masive sau crize tonice;
- EEG se caracterizează prin aspect de suppression-burst, care poate evolua către hipsaritmie;
- evoluția este severă, cu oprire în dezvoltarea neuropsihică; pacienții pot deceda în primul an de viață.

Convulsiile neonatale

- clinic diferă de cele ale copiilor mai mari şi de cele ale adulților. Adesea, pot fi trecute cu vederea datorită manifestărilor discrete (de aceea au fost numite convulsii subtile). S-au descris: deviații tonice orizontale ale ochilor, cu sau fără mişcări sacadate, mişcări de clipit, supt, plescăit sau alte mişcări complexe buco-linguale, mişcări de pedalare sau care pot mima înotul, crize de apnee. La prematuri pot fi întâlnite contracții tonice ale membrelor care mimează posturile de decorticare sau de decerebrare. De asemenea, s-au descris crize clonice multifocale, caracterizate prin mişcări clonice ale unui membru care pot migra spre alte părți ale corpului sau alte membre. Rar apar crize cu aspect mioclonic, în care aspectul EEG este de suppression-burst. Crizele nou-născutului se generalizează rareori datorită particularităților de maturare ale fibrelor de conexiune;
- prognosticul convulsiilor neonatale este variabil, în funcție de etiologie. Crizele apărute în cazul proceselor acute sunt adesea autolimitate. Crizele tonice, care de obicei însoțesc hemoragiile intra-periventriculare, au un prognostic rezervat. De asemenea, crizele mioclonice evoluează nefavorabil, de obicei fiind expresia sindromului de encefalopatie mioclonică precoce;
- EEG oferă de obicei informații reduse, în special datorită dimensiunilor mici ale craniului nou-născutului (distanțele prea mici între electrozi produc frecvent artefacte).

XVI. Epilepsia mioclonică severă a sugarului

- este un sindrom simptomatic sau criptogenic;
- există istoric familial de epilepsie sau convulsii febrile;
- dezvoltarea psihomotorie a copilului este normală înaintea debutului;
- debut în primul an de viață;
- clinic: convulsii febrile clonice unilaterale sau generalizate; ulterior apar mioclonii şi crize parțiale;

- EEG prezintă descărcări de complexe vârf-undă şi polivârf-undă generalizate, anomalii focale şi fotosensibilitate precoce;
- crizele sunt foarte rezistente la orice fel de tratament;
- prognosticul este rezervat, cu întârziere în dezvoltarea psihomotorie din al doilea an de viață şi cu apariția de semne neurologice (ataxie, sindrom piramidal) şi mioclonii interictale.

XVII. Epilepsiile reflexe

- sunt epilepsii apărute la persoane predispuse, în legătură cu un anumit stimul exterior: fotostimulare, crize induse de lectură, muzică (epilepsia muzicogenică) sau alte tipuri de stimulare sonoră, crize declanşate de mâncat sau de stimulare vestibulară, crize declanşate de imersia în apă caldă, de calculul matematic, de jocul de şah (folosirea unor funcții corticale superioare). Uneori, crizele pot fi declanşate de surpriză (chiar şi de o „banală" cădere a unei frunze);
- acest tip de epilepsie este dificil de tratat, necesitând evitarea factorului declanşator, lucru destul de dificil de realizat uneori.

EPILEPSII LEGATE DE O LOCALIZARE

Apariția tratamentului chirurgical al epilepsiilor a dus la necesitatea unei localizări anatomice precise a locului de origine a crizelor, această localizare putându-se face, uneori, după aspectul clinic al crizelor (în vederea tratamentului chirurgical se face, de asemenea, monitorizarea EEG de lungă durată).

Epilepsia de lob frontal – caracteristici generale:

- crize frecvente şi scurte, însoțite de pierderea conştienței;
- confuzie postcritică minimă sau absență;
- frecvent generalizare secundară rapidă (putându-se pierde debutul parțial);
- status epilepticus frecvent;
- manifestările motorii sunt importante;
- automatisme gestuale complexe, la debut;
- frecvent incontinență urinară în crizele parțiale complexe frontale;
- frecvent crize de pierdere a tonusului postural.

Crizele de origine în aria motorie suplimentară se caracterizează prin:

- posturi; poziție de luptă;
- crize tonice focale;
- vocalizare;
- oprirea vorbirii.

Crizele cu origine în girusul cingulat sunt:

- crize parțial complexe cu automatisme gestuale complexe la debut;
- semne vegetative frecvente;
- modificări ale dispoziției şi afectivității.

Regiunea anterioară fronto-polară. De aici iau naştere crize cu:
- pierderea conştienţei de la debut;
- aspecte versive ale capului şi ochilor;
- clonii axiale, cădere;
- semne vegetative;
- generalizarea secundară este foarte frecventă.

Crizele orbito-frontale sunt:
- parţiale complexe;
- la debut prezintă automatisme motorii gestuale, halucinaţii şi iluzii olfactive, şi semne vegetative.

Crizele frontale dorso-laterale sunt de obicei tonice, mai puţin frecvent clinice, cu mişcări versive ale capului şi ochilor şi imposibilitatea vorbirii.

Crizele operculare (insulare, sylviene) se caracterizează prin masticaţie, salivaţie, mişcări de deglutiţie, oprirea vorbirii, aură epigastrică, senzaţie de frică, semne vegetative. Sunt frecvente crizele parţiale simple, în special crizele parţiale clonice faciale. Uneori apar manifestări motorii bilaterale ale membrelor superioare.

Crizele cortexului motor (prerolandic)
- sunt de obicei crize parţiale simple;
- aspectul clinic depinde de zona de unde porneşte descărcarea epileptică (din ce zonă a homunculusului motor). Dacă descărcarea epileptică se propagă de-a lungul ariei motorii, se produc clinic crizele epileptice Jacksoniene, în care sunt prinse succesiv din ce în ce mai multe teritorii motorii, corespunzător ariei corticale implicate;
- este frecventă pareza postcritică Todd.

Epilepsia de lob temporal/temporo-limbică
- debut din copilărie;
- convulsiile dispar, de obicei, pentru câţiva ani şi reapar în adolescenţă sau la vârsta de adult tânăr;
- există istoric de convulsii febrile, în special de convulsii febrile complicate;
- la studiile imagistice se poate depista scleroză hipocampică;
- clinic: crize parţiale simple sau complexe, cu sau fără generalizare secundară;
- frecvent se descrie aura: senzaţii epigastrice, aspecte vegetative, simptome psihice cum ar fi frica (în afectarea amigdalei), „dejá vu", „jamais vu", fenomene olfactive sau gustative (în afectarea uncusului hipocampic);
- crizele temporale de neocortex se pot manifesta prin afazie, vărsături (în afectarea temporalului drept), simptome auditive, vizuale, motorii. Propagarea spre structurile limbice este rapidă, cu manifestări similare celor descrise anterior;

- automatismele apar frecvent;
- generalizarea secundară este mai puţin frecventă decât în crizele de lob frontal;
- frecvenţa crizelor este mai mică decât a crizelor de lob frontal;
- status epilepticus este mai rar;
- sunt rezistente la tratamentul cu MAE;
- răspuns bun la tratamentul chirurgical (lobectomie temporală) în cazul identificării sclerozei meziale temporale.

Epilepsia de lob parietal
- crize parţiale motorii sau somato-senzoriale, cu sau fără generalizare secundară;
- de obicei, apar fenomene senzitive (parestezii, furnicături);
- afectare frecventă a feţei, braţului, mâinii (care au cea mai întinsă reprezentare corticală);
- pot apărea crize cu manifestări somato-senzitive Jacksoniene (datorită propagării descărcării epileptice de-a lungul homunculusului senzitiv din aria postcentrală);
- senzaţia de durere este rară (de obicei caracterizată ca o arsură sau constricţie);
- pot apărea halucinaţii vizuale formate;
- dacă este afectată emisfera dominantă, pot apărea tulburări ale vorbirii.

Epilepsia de lob occipital
- crize parţiale simple cu simptome vizuale cu sau fără generalizare secundară;
- simptomele vizuale sunt elementare (culori, fosfene);
- lipsa vederii (în criză);
- deviaţie contralaterală a ochilor cu nistagmus.

Etiologia epilepsiilor şi crizelor epileptice

În principiu, orice factor etiologic care afectează cortexul cerebral poate determina apariţia crizelor epileptice sau a epilepsiei, aici fiind incluse modificările metabolice sau moleculare (de exemplu de canale ionice sau receptori ai neurotransmiţătorilor), acestea fiind cel mai frecvent determinate genetic.

În prezent, nu se ştie cu certitudine dacă crizele epileptice pot lua naştere din structurile subcorticale de substanţă cenuşie (ganglionii bazali, talamus), dar s-a observat că leziunile substanţei cenuşii corticale sunt mult mai frecvent urmate de crize decât leziunile substanţei albe.

Etiologia epilepsiei este adesea *multifactorială*, fiind de obicei implicaţi factori genetici şi dobândiţi, şi este de obicei legată de vârstă:
- la nou-născuţi, crizele epileptice sunt cel mai frecvent declanşate de infecţii, modificări metabolice (de exemplu dependenţa de piridoxină, hipoglicemia, hipocalcemia), agresiune hipoxic ischemică, hemoragii intracerebrale, malformaţii cerebrale;

- la sugar şi copilul mic: convulsii febrile, boli metabolice sau de dezvoltare moştenite, sindroame genetice, infecţii, displazii, boli degenerative;
- la copiii mari şi adolescenţi: scleroza mezială temporală, sindroame genetice idiopatice, boli degenerative, displazii, traumatisme, tumori;
- la adulţi: traumatisme, tumori, boli cerebrovasculare, alcool, droguri, scleroza mezială temporală, scleroza multiplă, boli degenerative.

Diagnosticul epilepsiilor

Atunci când se află în faţa unui pacient cu crize, fiecare medic trebuie să răspundă la câteva întrebări:

1. Crizele sunt epileptice sau nu? (a se vedea „Diagnostic diferenţial").

Anamneza are un rol foarte important pentru a face această diferenţiere. De asemenea, se va efectua o EEG şi unde este cazul: investigaţii toxicologice, puncţie lombară cu analiza LCR (lichid cefalorahidian), date biochimice privind constantele metabolice; uneori este necesară efectuarea unei tomografii computerizate cerebrale.

O criză epileptică unică neprovocată nu pune diagnosticul de epilepsie. Pentru a putea pune acest diagnostic, trebuie ca pacientul să fi avut cel puţin 2-3 crize cu caractere anamnestice de crize epileptice neprovocate.

EEG poate sau nu să arate modificări. O EEG normală efectuată intercritic nu exclude diagnosticul de epilepsie dacă anamneza este sugestivă pentru epilepsie. O EEG anormală nu pune în mod obligatoriu diagnosticul de epilepsie, dacă crizele au anamnestic caracter neepileptic cert (aproximativ 8-10% dintre persoanele sănătoase prezintă modificări EEG iritative). Nu se va institui tratament antiepileptic numai pe baza modificărilor EEG (nu se tratează EEG, ci crizele, dacă există!).

2. Cum se pot defini din punct de vedere semiologic crizele respective? (clasificarea semiologică a crizelor epileptice).

3. Crizele pot fi încadrate într-un sindrom? (clasificarea sindromologică).

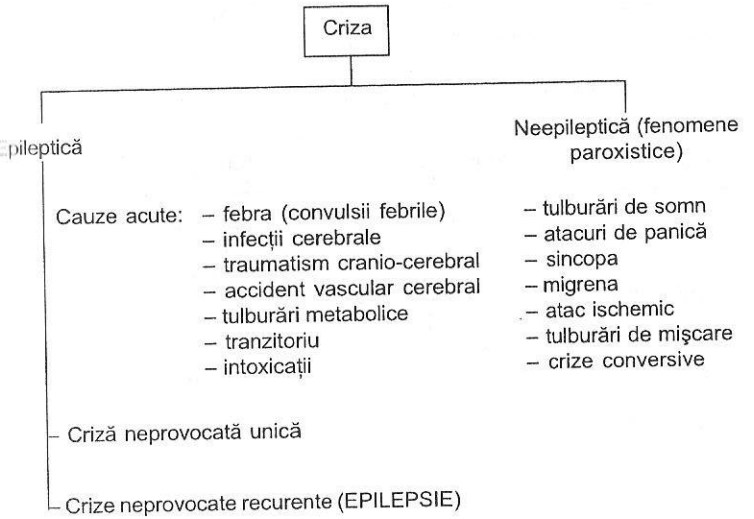
4. Care este etiologia crizelor?

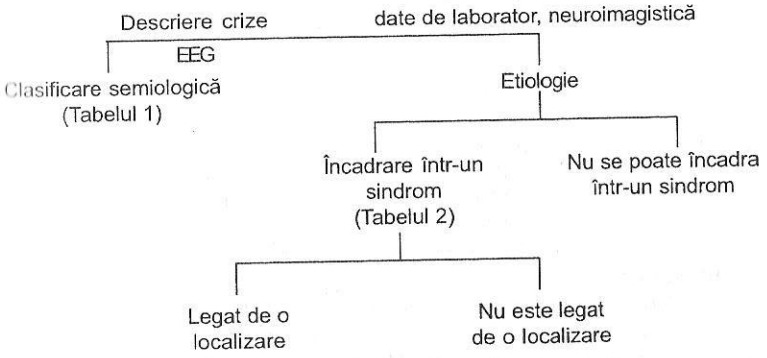
Diagnosticul diferenţial

Există numeroase afecţiuni paroxistice neepileptice care au caractere ce mimează crizele epileptice (modificarea stării de conştienţă, simptome motorii, senzitivo-senzoriale sau psihice):

- tulburări de somn (somnilocvie, automatism ambulator nocturn, enurezis nocturn, pavor nocturn etc.);
- atacuri de panică;
- migrenă;
- sincopă;
- tulburări de mişcare;
- atac ischemic tranzitor;
- crize conversive.

Tabelul 3. Algoritm diagnostic al crizelor şi epilepsiei





De asemenea, trebuie diferenţiate crizele neprovocate de crizele declanşate de anumite cauze acute: febra (convulsiile febrile reprezintă o categorie aparte de crize epileptice), tulburări metabolice, traumatism cranio-cerebral, intoxicaţii, accident vascular cerebral, fenomene infecţioase cerebrale, tumori etc.

Dintre fenomenele paroxistice neepileptice, cel mai frecvent diagnosticate drept epilepsie şi tratate ca atare sunt sincopa şi crizele conversive (psihogene, neepileptice). Diferenţierea se poate face uneori foarte uşor pe baza unei anamneze corect conduse şi pe baza înregistrării

EEG şi, unde este posibil, a înregistrării concomitente video-EEG a crizelor. Uneori, crizele psihogene pot însoți crizele epileptice adevărate.

Tabelele 4 şi 5 trec în revistă câteva aspecte care se deosebesc aceste tipuri de crize de crizele epileptice.

Tabelul 4. Elemente de diferențiere a epilepsiei de crizele sincopale

Caracteristici	Epilepsie	Sincopă
Poziție	Din orice poziție	Ortostatică
Factori precipitanți	Rar (în crizele reflexe)	Frecvent căldura, vederea sângelui
Distribuție circadiană	Orice moment, caracteristic din somn	Ziua
Culoare	Cianoză	Paloare
Debut	Brusc sau există aură	Instalare treptată, de obicei
Fenomene vegetative	Rare	Frecvente
Durata	Variabilă	Scurtă
Lovire	Frecventă	Rară
Muşcarea limbii	Frecventă	Nu
Incontinența urinară	Frecventă	Rară
Activitate clinică	Variabilă în funcție de tipul de crize	Hipotonie generalizată
Stare postcritică	De obicei obnubilare, dureri musculare, postcritic	Revenire rapidă la normal
Electroencefalograma	De obicei anormală în timpul crizei şi intercritic. Poate fi şi normală	Normală intercritic; ritmuri mai lente şi aplatizare în timpul episodului

Investigații

Electroencefalograma (EEG) este o investigație neinvazivă, ce constă în culegerea curenților electrici cerebrali cu ajutorul unor electrozi, amplificarea lor şi redarea lor grafică pe hârtie sau pe ecranul calculatorului, permițând descrierea activității electrice cerebrale.

Pentru activitatea clinică obişnuită, se practică EEG cu electrozi plasați pe scalp conform sistemului internațional 10-20. Se înregistrează activitatea bazală în timp ce pacientul este plasat în decubit dorsal cu ochii închişi, într-o cameră liniştită, încălzită. De asemenea, se înregistrează în continuare EEG folosind diverse metode de activare (hiperventilație timp de 3 minute, stimulare luminoasă intermitentă după un protocol standardizat, somn fiziologic sau indus). Se poate efectua EEG după o perioadă de privare de somn.

Tabelul 5. Elemente de diferențiere a crizelor epileptice de cele psihogene

Caracteristici	Epilepsie	Crize psihogene neepileptice
Distribuție circadiană	În orice moment al zilei, predominant în somn	Doar în stare de veghe
Factori precipitanți	În epilepsiile reflexe	Factori emoționali
Lovire	Frecventă	Rară (se protejează)
Muşcarea limbii	Frecventă	Rară
Incontinență urinară	Frecventă	Rară
Aspect clinic	Tipic fiecărui tip de criza epileptică	De obicei nu respectă caracterele clinice ale crizei epileptice; poate „împrumuta" manifestări clinice văzute la alți pacienți; variabilitate a fenomenelor clinice în timp; de obicei asociere a mai multor acuze, de obicei subiective, fără legătură unele cu altele (de localizare)
Beneficiu secundar	Absent	Prezent
Reproducerea crizei prin sugestie	Nu	Da
Stare postcritică	De obicei obnubilare, dureri musculare, postcritic	Revenire rapidă la normal
Electroencefalograma	De obicei anormală în timpul crizei şi intercritic. Poate fi normală	Normală în timpul crizei şi intercritic

EEG oferă informații privind originea activității electrice anormale cerebrale şi poate fi folosită pentru clasificarea unor tipuri de crize şi sindroame. Uneori, poate fi normală intercritic.

EEG nu este un criteriu absolut pentru diagnosticul epilepsiei; o EEG anormală nu pune diagnosticul de epilepsie. Nu se va face tratament antiepileptic la pacienții cu modificări EEG fără crize (există pacienți cu cefalee, sincope, alte afecțiuni neurologice sau chiar şi subiecți sănătoşi care pot prezenta modificări electrice cerebrale caracteristice epilepsiei).

În situații speciale, de dubiu diagnostic, se fac înregistrări concomitente video-EEG pentru a putea corela aspectele clinice ale crizei cu cele EEG. Înregistrările prelungite, pe 24 ore, cresc şansele apariției pe EEG a modificărilor iritative specifice epilepsiei.

La pacienții cu indicație chirurgicală (chirurgia epilepsiei) se fac înregistrări EEG prelungite (în jur de 2 săptămâni) folosindu-se electrozi plasați pe suprafața creierului sau în profunzime (de exemplu electrozi hipocampici), în condițiile scăderii medicației pentru a putea fi înregistrate cât mai multe crize și a se stabili cu exactitate focarul epileptogen.

Metode neuroimagistice

Adesea, pentru stabilirea etiologiei crizelor epileptice, este necesară efectuarea unei *tomografii computerizate (CT)*. Aceasta este o metodă imagistică bazată pe folosirea radiațiilor X. Cu ea pot fi vizualizate leziuni cerebrale cum ar fi: unele malformații cerebrale, tumor, calcificări cerebrale, leziuni de natură vasculară.

Unele modificări nu pot fi vizualizate prin această metodă, preferându-se *RMN (rezonanță magnetică nucleară)*, având ca principiu punerea în rezonanță a atomilor cerebrali cu ajutorul unui magnet. Este o metodă neinvazivă, în unele situații oferind date mult mai sensibile decât tomografia. Este mult mai costisitoare decât CT. În epilepsie, în cazurile presupuse a fi simptomatice, se preferă tomografia computerizată, iar în cazurile presupuse a fi idiopatice sau criptogenice, se preferă RMN (poate evidenția displaziile neuronale cerebrale).

În unele cazuri, în special la pacienții care vor fi tratați chirurgical, se fac studii de imagistică funcțională (SPECT = single photon emission computed tomography sau PET = positron emission tomography) în criză și intercritic pentru a evalua perfuzarea SNC și consumul de glucoză în diverse zone cerebrale. La noi în țară este disponibil SPECT.

Tratament

1. Tratamentul cu medicamente antiepileptice

Scopul tratamentului în epilepsie este obținerea controlului complet al crizelor, cu efecte adverse minime din partea medicamentelor antiepileptice și obținerea unei bune calități a vieții pacienților [4]. Tratamentul antiepileptic trebuie condus de medicul specialist neuro-pediatru.

Principii de tratament

- Nu se va iniția tratamentul decât dacă există certitudinea diagnosticului de epilepsie.
- Monoterapia este de preferat politerapiei (există risc crescut de reacții adverse și interacțiuni medicamentoase care pot scădea efectul dat de fiecare medicament în cazul folosirii separate).
- Se folosește un medicament de primă linie (care s-a dovedit cel mai eficace în tipul respectiv de epilepsie - tabelul 6); dacă nu se dovedește eficient, se încearcă un al doilea medicament de primă linie, apoi un medicament de a doua linie; după mai multe încercări de acest fel se încearcă asocierea a două medicamente antiepileptice.
- Introducerea tratamentului se face treptat până la doza maximă, pentru a evita reacțiile adverse date de o introducere prea bruscă.

- Se menține tratamentul suficient de mult timp, pentru a se putea atinge concentrația sanguină eficientă, înainte de a declara ineficiența acestuia și de a trece la medicamentul următor.
- Trebuie explicat pacientului ce reacții adverse poate avea medicamentul respectiv. Trebuie subliniat faptul că tratamentul nu are rol curativ în epilepsie și că, uneori, nu se poate obține controlul complet al crizelor. De asemenea, trebuie furnizate toate datele necesare administrării tratamentului, precum și modalitatea de monitorizare.

Întotdeauna i se vor da pacientului informații legate de condițiile de viață pe care trebuie să le respecte.

Tabelul 6. Medicamentele antiepileptice administrate în funcție de tipul de crize

Tipul crizei	MAE de primă alegere	Alte medicamente eficace
Crize generalizate		
- Tonico-clonice	VPA, CBY, PHT	CLB, LTG, PB, TMP, PRM, VGB
- Absențe	VPA, ESM	CLB, FBM, LTG, TPM
- Mioclonice	VPA	CLB, CZP, FBM, LTG, TPM
		Steroizi (spasme infantile), dieta cetogenică
- Atone	VPA	CLB, FBM, LTG, TPM, dieta cetogenică
Crize parțiale		
Simple sau complexe, cu sau fără generalizare secundară	CBZ	CLB, GBP, LTG, PB, PRM, TPM, VGB, VPA
Sindroame		
Epilepsia parțială benignă	CBZ	CLB, GBP, PHT
Epilepsia mioclonică juvenilă	VPA	CLB, LTG, TPM
Sindr. West (spasme infantile)	VGB, ACTH	CLB, CZP, LTG, VPA
Sindr. Lennox-Gastaut	VPA	CLB, CZP, FBM, LTG, TPM, VGB

ACTH = hormon adrenocorticotropic; CBZ = carbamazepina; CLB = clobazam; CZP = clonazepam; ESM = etosuximida; FBM = felbamat; GBP = gabapentin; LTG = lamotrigin; PB = fenobarbital; PHT = fenitoin; PRM = primidona; TPM = topiramat; VGB = vigabatrin; VPA = acid valproic.

Monitorizare. La pacienții tratați cu MAE se vor face teste periodice pentru evaluarea paraclinică a funcției hepatice, a funcției medulare, a funcției renale (înainte de începerea tratamentului, la 3 luni după și apoi anual). În caz de suspiciune de toxicitate medicamentoasă sau de crize rezistente la tratament, se măsoară nivelurile sanguine ale medicamentelor respective.

2. Dieta cetogenică este o dietă specială, care se bazează pe un aport crescut de lipide, cu restricție aproape completă a glucidelor și a proteinelor (se asigură numai cantitatea necesară creșterii). Dieta a fost folosită de mai bine de 70 ani în cazurile rezistente la tratamentul antiepileptic, în special în cazurile de encefalopatii epileptice cu crize intratabile de diverse tipuri, de exemplu în sindromul Lennox-Gastaut.

Aproximativ 20-30% dintre pacienții cu dietă cetogenică prezintă remisiunea completă a crizelor și încă aproximativ 40% au o scădere a numărului de crize.

În general, dieta permite înlăturarea tratamentului antiepileptic la pacienții care au răspuns bine. Este necesară suplimentarea cu vitamine, carnitină, minerale.

Dintre reacțiile adverse se citează: osteoporoză, calculi renali, hipoproteinemie, hiperlipidemie, căderea părului, tulburări de comportament, anemie hemolitică, hiperuricemie, scăderea poftei de mâncare.

3. Tratamentl chirurgical trebuie luat în considerație devreme la cazurile de epilepsie parțială care nu răspund la tratamentul medicamentos, care au origine focală unică, deoarece acestea au risc scăzut de deficit neurologic postchirurgical [3].

Înaintea operației se va face o evaluare clinică a pacientului, monitorizare video-EEG, înregistrări cu electrozi intracranieni, studii neuroimagistice, evaluare neuropsihologică complexă pentru studiul lateralizării vorbirii și determinarea dominanței cerebrale (de exemplu testul Wada); toate aceste teste sunt făcute pentru a determina dacă operația va produce deficite neuropsihice (de exemplu deficit de memorie) și pentru circumscrierea ariilor de deficit funcțional.

Există mai multe proceduri chirurgicale: lobectomie temporală anterioară, amigdalo-hipocampectomie selectivă, lezionectomie, calosotomie, hemisferectomie, transsecțiuni subpiale multiple (alese în funcție de tipul leziunii).

4. Stimulare vagală se poate folosi la unii pacienți (stimulator alimentat de baterie, atașat nervului vag). Acest tip de tratament se indică fie la pacienții cu crize rare, fie la cei cu crize neresponsive la tratamentul medicamentos, dar care nu întrunesc criteriile pentru tratamentul chirurgical.

5. Condiții de viață

Medicul trebuie să sfătuiască pacientul cu epilepsie:

- să evite lipsa de somn și ingestia excesivă de alcool;
- să evite meseriile ce presupun activitate la mare altitudine sau lângă mașini grele sau lângă foc. Sunt interzise anumite meserii cum ar fi: pompier, pilot de avion, șofer de autobuz sau de camion;
- să nu înoate singur. Să folosească dușul în loc de baia în cadă;

- majoritatea sporturilor sunt permise, cu excepția celor în care pierderile scurte de conștiență pot pune viața în periocol. Trebuie evitate ski-ul, bobul, surfingul, săriturile cu coarda elastică, ciclismul de performanță, alpinismul; boxul nu se recomandă (frecvente leziuni cefalice);
- când pacientul a uitat să-și administreze una din doze, următoarea doză nu trebuie dublată;
- șofatul este interzis în România la pacienții cu epilepsie.

Persoanele din jurul pacientului cu epilepsie trebuie să cunoască afecțiunea acestuia și modul de acordare a primului ajutor în caz de criză (se întoarce pacientul în decubit lateral în poziția de siguranță și se administrează o micro-clismă cu diazepam (Desitin) în doza corespunzătoare greutății pacientului; pacientul nu va fi pălmuit, muşcat, stropit, nu i se vor introduce obiecte sau degete în gură în timpul crizei).

Bibliografie selectivă

1. KARIN B. NELSON, DEBORAH G. HIRTZ – *Febrile Seizures,* in Pediatric Neurology. Principles & Practice, 2nd *Edition*, cap. 34, 565-70, sub redacția Kenneth Swaiman, Ed Mosby, 1994.
2. Comisia de Clasificare și Terminologie a ILAE (International League Against Epilepsy). *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures*,. Epilepsia, 22:489-501, 1981.
3. ENGEL J. JR. – *Selection procedures for surgical therapy*, în Handbook of Clinical Neurology. *The Epilepsies - part II*, sub redacția Vinken PJ și Bruyn GW, Cap. 29, Ed. Elsevier, 385-398, 2000.
4. MEINARDI – *General principles of antiepileptic drug treatment*, in Handbook of Clinical Neurology, The Epilepsies - part II, sub redacția Vinken P.J. și Bruyn G.W., Ed Elseveir, Cap 26, 350-356, 2000.
5. DREIFUSS F.E. – *The clasification of epileptic seizures and epilepsies*, in Handbook of Clinical Neurology. The Epilepsies - part I, cap. 1, 1-14, sub redacția Vinken P.J. și Bruyn G.W., Ed. Elsevier, 1999.

11.5. PARALIZIILE CEREBRALE (D. Craiu)

Definiție

Paraliziile cerebrale (PC) sunt un grup heterogen de tulburări ale mișcărilor și ale posturii, cu caracter *persistent*, dar *neprogresiv*, datorate unor suferințe cerebrale diverse ale capului, ce apar ca urmare a unor cauze variate care acționează asupra unui creier imatur în perioada ante-, peri- sau postnatală în primii 3-5 ani de viață.

Paraliziile cerebrale sunt de fapt un grup de afecțiuni având etiologii, mecanisme și consecințe diferite, care au fost reunite sub această

denumire luându-se în considerarea problemele diagnostice şi terapeutice comune.

Se pot asocia cu *deficienţa mintală şi/sau cu epilepsia în cadrul ECI.*

Incidenţa paraliziilor cerebrale variază între 1,5-2,5‰. Se pare că în ultimii ani incidenţa paraliziilor cerebrale a crescut, probabil datorită îmbunătăţirii tehnicilor de reanimare neonatală şi supravieţuirii prematurilor cu greutate mai mică de1 000 g.

Etiologie

Paraliziile cerebrale au cauze multiple care diferă în funcţie de tipul PC, dar există şi factori determinanţi sau predispozanţi comuni.

Adesea, originea este multifactorială şi selectarea unui singur factor este arbitrară (tabelul 1).

Factorii antenatali sunt cel mai probabil implicaţi în etiopatogenia paraliziilor cerebrale de cauză nedeterminată în care istoricul prenatal este normal. *Prematuritatea* este, în general, asociată cu tetraplegia spastică cu afectare predominantă a membrelor inferioare (boala Little). *Întârzierea creşterii intrauterine* este un factor de risc important pentru apariţia paraliziei cerebrale, al cărui mecanism nu se cunoaşte cu certitudine.

Factorii intranatali (*traumatismul obstetrical; hipoxia, ischemia*) nu au un rol atât de important cum s-a crezut iniţial; de fapt factorii antenatali determină afectarea fătului, care nu contribuie la actul normal al naşterii, producându-se agresiunea hipoxic-ischemică suplimentară sau/şi necesitând aplicare de forceps cu posibilitatea unui traumatism obstetrical.

Factorii postnatali sunt responsabili pentru mai puţin de 10% din cazurile de paralizie cerebrală, care, de cele mai multe ori, este hemiplagie spastică.

Forme clinice

Există mai multe clasificări ale paraliziilor cerebrale, cea mai uşor de folosit în practică fiind cea bazată pe formele clinice:

1. forme spastice (piramidale)
   - hemiplegie/ – pareză;
   - diplegie spastică/ataxică;
   - triplegie;
   - tetraplegie.
2. Forme diskinetice (extrapiramidale)
   - hiperkinetică (atetoză, coree, tremor);
   - distonică.
3. Forme ataxice (cerebeloase)
4. Formă atonă-hipotonă.
5. Forme mixte.

Tabelul 1. Etiologia paraliziilor cerebrale

Factori antenatali	Factori perinatali	Factori postnatali
– prematuritatea (boala Little); – întârzierea creşterii intrauterine; – anomalii materne (hemoragie uterină, infarct placentar); – malformaţii cerebrale; – factori genetici – factori de mediu (iradiere, infecţii congenitale - sindrom TORCH, toxice); – infarct cerebral; – hemoragie cerebrală	– traumatismul obstetrical; – hipoxie-ischemie; – sepsis cu coagulare diseminată intravasculară – boli congenitale de cord	– infecţii; – traumatisme; – encefaloze (sindrom de deshidratare acută, carenţe proteice); – intoxicaţii

HEMIPLEGIA

Hemiplegia este scăderea forţei musculare la nivelul unui hemicorp. De cele mai multe ori, paralizia cerebrală hemiplegică este de tip spastic.

Hemiplegia congenitală

Este cea mai frecventă (70 – 90 % din cazuri) şi se datorează leziunilor cerebrale produse înainte de sfârşitul perioadei neonatale (28 de zile din viaţă).

Etiologia este prenatală în 75% din cazuri, având la bază prematuritatea, malformaţiile cerebrale, rar cauze genetice. În 4-8% din cazuri se pot identifica cauze perinatale (hemoragii, infarcte cerebrale), iar în 10% cauze postnatale. La 20% din cazuri nu se pot identifica cauzele.

Clinic se manifestă prin sindrom piramidal la nivelul hemicorpului afectat: scăderea unilaterală a forţei musculare (pareză), spasticitate, reflexe osteotendinoase vii, uneori clonoide, clonus plantar şi rotulian, uneori evidenţiabil şi la nivelul membrului superior, reflex cutanat plantar în extensie (semn Babinski). Diagnosticul se pune rar în perioada neonatală, existând adesea un interval liber de 4-9 luni în care examenul neurologic furnizează date normale sau există semne ce pot trece neobservate pentru o persoană neavizată. Asimetriile în mişcarea membrelor trebuie să atragă atenţia. Primele manifestări apar în majoritatea cazurilor la 4-5 luni de viaţă, o dată cu dezvoltarea prehensiunii, când se constată preferinţa folosirii unui membru superior (lateralizare precoce). Primele semne ale afectării membrului inferior se observă o dată cu începerea mersului. De obicei, faţa este neafectată sau uşor afectată în cazul hemiplegiilor congenitale. În timp, se produce creşterea inegală a celor două hemicorpuri (hemihipotrofie), mai importantă la membrul superior decât la cel inferior. Reflexele arhaice persistă de

obicei peste vârsta de 1 an. La manifestările descrise se mai pot asocia: afectarea oculară (cataractă congenitală, strabism, îngustări de câmp vizual, atrofie optică), anomalii senzoriale (neobligatoriu), epilepsie (apare în 27-44% din cazuri), retard mental (18-50% din cazuri), tulburări de vorbire (de obicei în funcție de intelect), acestea fiind ceva mai frecvente la cei cu leziuni ale emisferului stâng.

Anatomo-patologic se pot identifica leziuni chistice în teritoriul arterei cerebrale medii, leziuni subcorticale ducând la dilatarea unilaterală a ventriculului lateral corespunzător, malformații (schizencefalie, hemimegalencefalie, polimicrogirie).

Paraclinic, pentru diagnosticvul acestor leziuni sunt utile:

– ETF (ecografia transfontanelară), foarte folositoare în special la nou-născut și care poate evidenția infarcte sau hemoragii periventriculare;

– CT (computer-tomografia) poate pune în evidență tulburările de dezvoltare în 17% din cazuri, atrofie periventriculară în 42% din cazuri, atrofie cortico-subcorticală în 12% din cazuri sau poate să aibă un aspect normal, în 29% din cazuri [2];

– RMN (rezonanța magnetică nucleară) evidențiază frecvent leziuni nedetectabile pe CT: polimicrogirie, leziuni profunde bilaterale asimetrice.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu paraliziile obstetricale de plex brahial, fracturi, osteocondrite. De asemenea, trebuie făcută diferențierea de o hemiplegie acut instalată și de o hemiplegie progresivă, acestea punând alte probleme etiologice, terapeutice și prognostice.

Tratamentul vizează:

– tratament recuperator neuro-motor;
– terapie stimulatorie neuro-psihică;
– tratament logopedic;
– tratamentul crizelor epileptice;
– tratament ortopedic.

Hemiplegia dobândită

Apare în 10-30% din cazuri.

Etiologia este diversă și cuprinde: boli inflamatorii, boli demielinizante, migrenă, traumatisme cranio-cerebrale, boli vasculare, status epilepticus unilateral (sindromul hemiconvulsie-hemiplegie) sau hemiplegie acută postcritică.

Clinic, debutul este de obicei în primii 3 ani de viață și este dominat de semnele bolii cauzale (comă, convulsii). De obicei, hemiplegia este de tip flasc, fața fiind foarte mult afectată (paralizie facială de tip central). Spasticitatea apare tardiv. În cazul leziunilor emisferului dominant apare afazie, spre deosebire de hemiplegia congenitală. Gradul recuperării și prognosticul sunt foarte diferite în funcție de cauza hemiplegiei și de întinderea distrugerilor substanței cerebrale. 75% dintre pacienți vor prezenta epilepsie reziduală, iar 80% retard mintal. Hemiplegia de cauză vasculară are un prognostic favorabil.

Anatomo-patologic apar modificări în funcție de cauza determinantă, care vor determina și modificările imagistice specifice.

Diagnostic diferențial. Hemiplegia dobândită poate fi greu de diferențiat de hemiplegia congenitală atunci când apare la sugari, în special dacă crizele epileptice pun în evidență un deficit care nu a fost recunoscut anterior. Dacă există hipotonie marcată și afectare facială importantă, acestea sunt semne de hemiplegie dobândită.

Tratamentul vizează tratarea afecțiunilor cauzale, dacă pacientul se prezintă la medic de la debut și recuperarea prin gimnastică medicală.

DIPLEGIA SPASTICĂ (B. Little)

Definiție: diplegia spastică se caracterizează prin afectarea exclusivă sau predominantă a membrelor inferioare (sindrom piramidal la nivelul membrelor inferioare).

Etiologia: prematuritatea este incriminată în 50% din cazurile de boală Little. Au fost descriși și alți factori perinatali, dar la o mare parte din cazuri nu se poate depista nici o cauză.

Anatomo-patologic, diplegia spastică se datorează leziunilor periventriculare, care reprezintă cea mai comună formă de afectare cerebrală la prematur: leucomalacie periventriculară, dilatare ventriculară unilaterală (post-hemoragie intraventriculară). În acest fel, se produce afectarea fibrelor corticospinale preventriculare care comandă membrele inferioare.

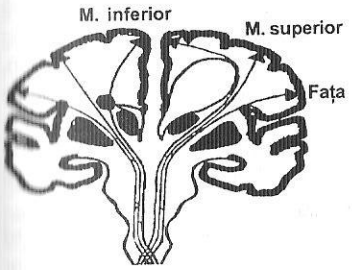


Figura 1. Reprezentarea schematică a relației dintre fibrele corticospinale și leucomalacia periventriculară (partea stângă a schemei) și hidrocefalie (partea dreaptă a schemei). În ambele cazuri sunt afectate în special fibrele din regiunea corticală mezială (care controlează membrul inferior), aria de leucomalaxie periventriculară determinând lezarea fibrelor pentru membrul inferior (în partea stângă), sau fibrele pentru membrul inferior sunt întinse de către ventriculul dilatat (în partea dreaptă). Acest lucru explică afectarea predominantă a membrelor inferioare (diplegia).

Clinic. În majoritatea cazurilor, există o evoluție în trei faze; în perioada de nou-născut există o hipotonie marcată, letargie și dificultăți de alimentare. Urmează o fază „distonică", ce se caracterizează prin mișcări distonice și creșterea generalizată a tonusului muscular, care determină o postură specifică a copilului, care se observă în special când acesta este ținut în poziție verticală: membrele inferioare sunt în hiperextensie

şi sunt încrucişate datorită contracţiei excesive a adductorilor. Diagnosticul de obicei nu se pune până la 8-9 luni de viaţă datorită modificărilor discrete ale tonusului muscular din primele luni de viaţă. Urmează faza de spasticitate, cu flexie la nivelul genunchilor şi coapselor. Când este achiziţionat mersul, acesta este de obicei pe vârfuri, forfecat, cu păstrarea poziţiei de semiflexie la nivelul articulaţiilor membrului inferior şi extensia piciorului pe gambă (picior var-equin). Afectarea membrelor inferioare este de tip piramidal, uneori asimetric. Membrele superioare sunt de obicei afectate, dar mai puţin decât membrele inferioare. Intelectul este în general normal sau există deficienţă mintală uşoară. Rareori, pacienţii cu diplegie spastică pot prezenta crize epileptice care răspund bine la tratamentul cu medicamente antiepileptice. Frecvent apar strabism şi defecte de vedere prin leziuni posterioare.

Diagnosticul diferenţial se face cu:
- paraplegia familială cu debut precoce;
- paraplegii progresive din boli metabolice (hiperargininemia-formă cronică, leucodistrofia metacromatică;
- distonie dopa-sensibilă – forme atipice cu spasticitate.

Tratamentul este cel discutat la paralizii cerebrale – generalităţi.

TETRAPLEGIA

Definiţie: paralizia cerebrală, forma tetraplegică, se caracterizează prin afectarea membrelor în mod egal sau membrele superioare sunt mai mult afectate decât cele inferioare, asociind aproape întotdeauna retard mental sever şi microcefalie.

Ca frecvenţă reprezintă 5% din PC, dar reprezintă o problemă medicală şi socială importantă, deoarece aceşti copii sunt complet dependenţi de îngrijirea celor din jur. Se întâlneşte de obicei la nou-născuţii la termen.

Etiologia este de obicei prenatală: malformaţii cerebrale, infecţii ale sistemului nervos central în 20% din cazuri (TORCH), cauze genetice.

Anatomo-patologic se descriu: encefalomalacie multichistică (de origine pre-/perinatală), leziune parasagitală bilaterală extensivă, leziuni asociate (de trunchi cerebral, de nuclei bazali ± calcificări).

Clinic este forma cea mai severă şi se caracterizează prin retard mental sever, sindrom bipiramidal predominant la nivelul membrelor superioare, cu spasticitate şi retracţii importante determinând poziţii vicioase (triplă flexie la nivelul membrelor inferioare şi superioare, uneori hiperextensie la nivelul membrelor superioare – în leziunile de trunchi cerebral asociate). Ortostaţiunea şi mersul sunt imposibile. Nu achiziţionează vorbirea. Se asociază paralizii de nervi cranieni, sindrom pseudobulbar, tulburări de deglutiţie, fonaţie, sialoree. Pot să existe (neobligatoriu, dar în cea mai mare parte din cazuri): microcefalia, epilepsie, deficite senzoriale (surditate, atrofie optică cu scăderea acuităţii vizuale). Aceşti copii nu sunt capabili să se autoservească, ei au nevoie de însoţitor permanent.

Magdalena

PC DISKINETICĂ

Reprezintă 10 % din PC.

Sub această denumire sunt grupate mai multe afecţiuni (până în prezent au fost descrise în jur de 17 tipuri diferite de PC diskinetice) caracterizate prin mişcări sau posturi anormale apărute consecutiv defectului în coordonarea mişcărilor şi/sau reglarea tonusului muscular.

Forme clinice:

1. PC hiperkinetică, în care aspectul clinic este dominat de mişcările involuntare induse de mişcare sau de efortul depus pentru menţinerea posturii. Acest tip de mişcări este accentuat de emoţii, dispar în somn.

Mişcările din grupul hiperkinetic sunt de mai multe tipuri:

- *Mişcările atetozice* afectează în special partea distală a membrelor, sunt lente, vermiculare, ducând la flexia/hiperextensia degetelor.
- *Mişcările coreice* sunt mai rapide, bruşte, şi afectează în special muşchii proximali ai membrelor; pot afecta şi alte segmente ale corpului (faţă, limba) şi sunt dificil de diferenţiat de mioclonus.
- *Tremorul/mioclonus/ataxie* sunt alte forme de hiperkinezie care se pot asocia cu cele descrise.
- *Posturile distonice* reprezintă contracţii musculare susţinute, cu instalare lentă, afectând un întreg membru sau musculatura axială, anumite mişcări de contorsionist.

2. PC distonică, în care afectarea motorie se caracterizează prin schimbări bruşte de tonus, în special creşterea tonusului în extensorii trunchiului induse de stimuli emoţionali. Aceşti pacienţi au tendinţa de a reveni în mod repetat la aceste posturi contorsionate, într-o manieră stereotipă. Pacienţii distonici prezintă adesea mişcări anormale, dar nu au aceeaşi pondere ca şi pacianţii hiperkinetici.

3. Cazurile mixte hiperkinetic-distonice sunt rare.

Etiologie. În acest tip de PC sunt implicaţi în special factorii perinatali:

1. PC hiperkinetică se întâlneşte la prematuri dintre care mulţi au prezentat hiperbilirubinemie, uneori în asociere cu hipoxia. Forma hiperkinetică poate fi observată atât la copiii născuţi la termen care au suferit o asfixie severă la naştere, cât şi la dismaturii (aşa numiţii „small for date") cu hipoxie.

2. PC diskinetică este întâlnită la copiii născuţi la termen care au suferit o asfixie severă la naştere. Hipoxia şi hiperbilirubinemia sunt adesea combinate şi nu acţionează izolat. În ciuda frecvenţei crescute a hiperbilirubinemiei, icterul nuclear este astăzi rar demonstrat. La unii copii cu PC diskinetică nu poate fi evidenţiat nici un factor etiologic, putând fi suspectată originea genetică a afecţiunii, în special atunci când se observă o agravare progresivă tardivă a simptomatologiei.

Anatomo-patologic, în PC diskinetică este caracteristică *afectarea selectivă* cu atrofie şi scleroză, a nucleilor cenuşii centrali. Una dintre leziunile descrise este *status demielinatus* (demielinizare globală cu

hipodensitate la CT) al ganglionilor bazali care afectează în special globus pallidus şi care este leziunea caracteristică consecutivă icterului nuclear. La prematuri, această leziune este individualizată mai puţin clar şi se asociază cu necroză pontosubiculară şi alte leziuni cerebrale. *Status marmoratus* al ganglionilor bazali şi talamusului este leziunea clasică întâlnită în coreoatetoza posthipoxică.

Aspectul clinic. Mişcările diskinetice nu sunt niciodată prezente în cursul primelor luni de viaţă, ele se instalează progresiv între 5-10 luni şi 2 ani. Primele manifestări sunt: hipotonia marcată a nou-născutului care prezintă şi mişcări de deschidere excesivă a gurii. Ulterior, apar mişcări involuntare ale membrelor a căror extindere şi evoluţie ulterioară variază cu fiecare pacient. Aceşti pacienţi prezintă tulburări de deglutiţie, iar hipersalivaţia poate deveni o problemă majoră. Apar dificultăţi de menţinere a ortostaţiunii şi tulburări de mers datorită hipotoniei axiale asociate. Vorbirea este aproape întotdeauna afectată datorită interesării distonice a musculaturii buco-faringo-laringiene. Aspectul general, cu grimase brusc instalate şi contracţii bizare apărute la fiecare încercare de mişcare, pot conduce la falsa impresie de retard mental. Intelectul este normal la 86% dintre pacienţii cu PC hiperkinetice şi 64% dintre PC distonice. Scrisul este însă dificil, bolnavii putând învăţa să bată la maşină pentru a comunica în scris. Mersul se face, de obicei, cu ajutor, este rar independent. Infecţiile febrile pot decompensa afecţiunea, producând episoade de balism ameninţător de viaţă, necesitând tratament de urgenţă cu haloperidol, pimozid sau fenitoin. Epilepsia este rară în acest tip de PC, apărând la 25% dintre pacienţi şi răspunde bine la tratament. Unii dintre bolnavi pot prezenta tulburări de auz, de vedere (strabism în 1/3 din cazuri).

Diagnosticul diferenţial se poate face cu:

1. boli degenerative: – Pelizaeus Merzbacher;
   – Lesch-Nyhan;
   – aciduria glutarică tip I.
2. boli metabolice;
3. paraplegie spastică cu distonie;
4. distonia musculorum deformans;
5. distonia dopa-sensibilă;
6. distonia tranzitorie a nou-născutului.

PC ATAXICĂ este întâlnită în 7-15% din cazurile de PC. Sub această denumire sunt adunate afecţiuni cu etiopatogenie diferită, care au ca şi caracteristică comună simptomele cerebeloase.

Etiologie. Factorii prenatali joacă un rol major în etiologia ataxiei cerebeloase non-progresive. În multe cazuri au fost evidenţiaţi factorii genetici în forme sindromice şi non-sindromice de ataxie. S-au descris cazuri familiale de ataxie congenitală neprogresivă cu transmitere autosomal dominantă, autosomal recesivă sau X-linkat dominant sau

recesiv. De asemenea, sunt incriminate: agresiunea hipoxic-ischemică, infecţiile, afecţiuni degenerative.

Anatomo-patologic: există o afectare a cerebelului (vermis, emisfere) prin leziuni de tip displazic sau atrofic, distincţia dintre acestea două neputând să fie făcută pe baza datelor imagistice. Nu există o corelaţie clară între afectarea cerebelului şi semnele clinice. Aplazia vermisului poate să fie cauză de ataxie, dar uneori, absenţa totală a vermisului nu se însoţeşte de modificări clinice, aşa cum se întâmplă în malformaţia Dandy-Walker. Date similare pot fi întâlnite în disgeneziile emisferelor cerebeloase. Cauzele leziunilor atrofice includ afectare pre- sau postnatală de tip asfixic a emisferelor cerebeloase, de tip infecţios sau degenerativ.

Clasificare

1. Aplazia/hipoplazia cerebeloasă.
2. Aplazia/hipoplazia vermiană
   – sd. Joubert;
   – sd. Gillespie (ataxie+aniridie).
3. Malformaţia Chiari tip I – fac ataxie prin hidrocefalie.
4. Impresiunea bazilară.
5. Leziuni distructive şi encefalocel.
6. Hipotiroidism congenital.

Clinic. Aspectul clinic variază de la caz la caz. La unii copii, sindromul cerebelos (cu ataxie afectând membrele superioare şi inferioare, cu dismetrie şi tremor intenţional) devine evident până la vârsta de 2-3 ani. Aceste cazuri sunt de obicei fără semne piramidale şi sunt denumite PC ataxică „simplă". Aceşti copii achiziţionează de obicei mersul până la 3-4 ani, dar cad frecvent. Mulţi prezintă un grad de afectare intelectuală, de obicei deficienţă mintală uşoară, putând frecventa şcoala normală. Unii copii prezintă microcefalie, epilepsie sau deficienţă mintală severă.

Diagnostic diferenţial:

1. PC ataxică nu trebuie confundată cu lipsa de coordonare a copiilor mici sau a acelora care prezintă o întârziere de dezvoltare pe etape.
2. Tumori: cerebrale – de fosă posterioară (cerebel, trunchi cerebral);
   – supratentoriale (rar);
   – neuroblastom (sindrom opsoclono-mioclonic).
3. Boli metabolice:
   a. sfingolipidoze;
   b. ceroidolipofuscinoze;
   c. anomalii ale reparaţiei ADN;
   d. boli ale metabolismului energetic;
   e. boli ale metabolismului acizilor graşi;
   f. altele (ex. boala Lafora).

4. Boli heredodegenerative:
   a. epilepsii mioclonice progresive;
   b. leucodistrofii;
   c. boli multisistemice;
   d. degenerescenţe spinocerebeloase;
   e. degenerescenţe parenchimatoase cerebeloase.
5. Ataxii cerebeloase neprogresive dobândite:
   a. posthipoxic: înec; stop cardiac;
   b. hipoglicemie;
   c. şoc termic.

PC – FORMA HIPOTONĂ /ATONĂ

Definiţie: paralizia cerebrală forma hipotonă se caracterizează prin deficit de forţă şi hipotonie musculară generalizată care persistă peste 2-3 ani de viaţă şi care nu rezultă dintr-o afectare primitivă a muşchiului, a joncţiunii neuro-musculare sau a nervului periferic.

Marea majoritate a acestor copii prezintă ulterior, o dată cu înaintarea în vârstă, PC spastică, diskinetică şi, în special, ataxică dar la unii pacienţi hipotonia generalizată persistă până mai târziu.

Etiologie. Se crede că afectarea hipoxic-ischemică a măduvei spinării şi, în special, a celulelor cornului anterior ar putea fi responsabilă de o parte a semnelor clinice. Alte cauze sunt: leziunile nucleilor nervilor cranieni, leziunile posthipoxice cerebrale. Alte cauze importante de PC hipotonă sunt malformaţiile majore ale SNC (agirie, pahigirie), calcificarea bilaterală, simetrică a talamusului (familială sau posthipoxică).

Clinic se descriu: hipotonie generalizată ce nu rezultă ca urmare a unei boli neuro-musculare, reflexe osteotendinoase prezente, dar de cele mai multe ori diminuate, deficienţă mintală, uneori hiperkinezie cu deficit atenţional. Se pot asocia tulburări hipotalamice, adipozitate, febră cerebrală sau semne de afectare a nucleilor trunchiului cerebral: absenţa mişcărilor oculare şi a reflexului pupilar fotomotor, absenţa reflexului faringian, ptoză şi diplegie facială.

Evoluţia posibilă este spre PC spastică, diskinetică sau *ataxică*.

PC MIXTE

Definiţie. Asocierea între diverse tipuri de paralizii cerebrale se poate diagnostica drept paralizie cerebrală mixtă.

Unii autori consideră că în această categorie pot fi incluse cazurile în care se asociază sindrom piramidal + extrapiramidal (hemipareză + distonie, atetoză), alţii sindrom cerebelor + extrapiramidal/piramidal.

Clasificarea tipului de paralizie cerebrală este mai puţin importantă decât analiza funcţională a pacientului, în vederea tratamentului.

TRATAMENTUL PENTRU TOATE TIPURILE DE PC

Datorită manifestărilor diverse ale paraliziilor cerebrale, tratamentul acestora este complex, necesitând o abordare multidisciplinară. Aceste afecţiuni persistente nu pot fi vindecate, însă se pot obţine ameliorări

importante ale funcţiei motorii, oprirea crizelor epileptice, dobândirea aptitudinilor de autoservire etc.

1. Tratamentul afectării motorii:

Gimnastica medicală recuperatorie are drept scop împiedicarea apariţiei contracturilor şi retracţiilor, şi „învăţarea" mişcărilor normale (care la copilul normal apar spontan). De asemenea, poate contribui la eliminarea treptată a poziţiilor distonice. Există mai multe metode, cu rezultate asemănătoare. Exerciţiul fizic are o importanţă deosebită pentru recuperarea funcţiei motorii, dar trebuie efectuat aproape continuu (s-a dovedit că 1-2 ore de exerciţii fizice nu au foarte mare importanţă, trebuie făcută gimnastică pe tot parcursul zilei). Gimnastica medicală trebuie începută cât mai devreme, calitatea rezultatelor fiind dependentă de precocitatea, dar şi de calitatea sa. Se bazează pe fenomenul de neuroplasticitate [neuronii indemni preiau, prin „învăţare" (datorită stimulării repetate), funcţia celor distruşi sau absenţi].

Tratamentul ortopedic urmăreşte corectarea contracturilor deja formate prin alungiri de tendoane, consolidarea unor articulaţii instabile, prin artrodeze, transplantarea unor muşchi, care vor adopta un nou rol.

Tratamente noi: *rizotomia dorsală* (secţionarea selectivă a rădăcinilor dorsale) a dus la unele îmbunătăţiri în situaţia pacienţilor cu paralizii cerebrale. Se pare însă că nu există diferenţe semnificative între rezultatele acestei metode şi cele obţinute prin fizioterapie.

2. Tratamentul medicamentos al spasticităţii s-a dovedit a avea rezultate modeste. S-au folosit: *diazepam*, cu rezultate bune, *baclofen*, care este cel mai folosit medicament în prezent. Se poate administra intratecal, în perfuzie continuă sau în bolus. Recent s-a început folosirea de *toxină botulinică* cu rol în diminuarea spasticităţii prin blocarea eliberării acetilcolinei la nivelul joncţiunii neuromusculare. Rezultatele sunt bune, dar temporare, necesitând administrări repetate de toxină botulinică, iar efectele adverse pot fi greu de controlat. S-au mai folosit *dantrolen, clorzoxazon*.

3. Tratamentul medicamentos al crizelor epileptice asociate se face cu medicamentele antiepileptice corespunzătoare fiecărui tip de criză.

4. Abordarea problemelor de comunicare. Mulţi pacienţi cu paralizie cerebrală au probleme de comunicare, care sunt mult mai dificil de tratat decât tulburările motorii. Se încearcă dezvoltarea vorbirii, cât mai devreme cu putinţă, acest obiectiv neputând fi însă atins la toţi pacienţii. De aceea, la aceştia se încearcă dezvoltarea unor mijloace de comunicare alternativă: *pictură, folosirea computerului (sintetizator voce), limbajul semnelor.*

5. Probleme de hrănire. Mulţi copii cu paralizii cerebrale au probleme importante de alimentare, încă din perioada de nou-născut. S-a încercat soluţionarea problemei prin administrarea alimentelor pe sondă nazo-gastrică, dar aceasta este greu tolerată de către pacienţi. Cea mai

bună soluție pare a fi efectuarea unei *gastrostome* care rezolvă în parte problemele legate de dificultățile de alimentare, permițând și o bună dezvoltare fizică a acestor copii, a căror deficiență în creștere și dezvoltare pare a fi legată de problemele de hrănire.

6. Problemele de învățare sunt frecvente la copiii cu paralizii cerebrale, datorită retardului mental asociat, a tulburărilor de vorbire și de scris, precum și altor probleme asociate. Pentru acești copii se indică școlarizarea în *școli speciale*, în care învață materia a 4 clase pe parcursul a 8 ani și școli speciale de învățare a unei meserii.

7. Problemele comportamentale sunt mult mai frecvent întâlnite la copiii cu paralizie cerebrală, decât la copiii normali. La acești copii este necesară *educația în cadrul familiei*, dar deoarece familia poate prezenta dificultăți pentru acceptarea sau/și înțelegerea rolului său, se indică *psihoterapia membrilor familiei*. Unele probleme specifice, de exemplu *hiperactivitatea*, pot fi asociate cu paralizia cerebrală sau pot fi iatrogene.

Bibliografie selectivă

1. AICARDI J. – *Diseases of the Nervous System in Childhood*, 2nd edition, Mac Keith Press, 1998.
2. BRET E.M. – *Pediatric Neurology*, 3rd edition, Churchill Livingstone, 1997.
3. SWAIMAN K.F. – *Pediatric Neurology – Principles and practice*, second edition, vol I & II, Mosby 1994.
4. VOLPE – *Neurology of the Newborn*, 3rd edition, W.B. Saunders Company, 1995.

11.6. HIPERTENSIUNEA INTRACRANIANĂ (I. Anca)

Definiție

Hipertensiunea craniană (H.I.C.) reprezintă un sindrom de etiologie variată (tumorală sau netumorală), cu simptomatologie diferită în funcție de vârstă. Recunoașterea cât mai rapidă a simptomelor de H.I.C. permite instituirea măsurilor terapeutice adecvate ce reduc riscurile importante cerebrale și vitale apărute în evoluția sa naturală.

Presiunea intracraniană (P.I.C.) normală are valori cuprinse între 10 și 15 mm și reflectă echilibrul dintre doi factori principali:

1. cutia craniană, structură relativ rigidă, cu volum relativ fix (în special după vârsta de 14-15 luni, când se produce închiderea fontanelei).
2. conținutul cutiei craniene; reprezentat prin cele trei sectoare principale:
   - țesutul cerebral,
   - lichidul cefalo-rahidian (L.C.R.),
   - sectorul vascular cerebral.

Mecanismele compensatorii ale creșterii P.I.C.

Relativa rigiditate a cutiei craniene, cât și caracterul parțial incomprensibil al conținutului său, determină ca modificarea volumului unuia din cele trei compartimente intracraniene să determine modificări compensatorii ale celorlalte două.

În fazele incipiente ale creșterii volumului intracranian sau în cazul unor creșteri lente, mecanismele compensatorii mențin P.I.C. în limite normale, până când creșterea volumului intracranian depășește posibilitățile de compensare și determină apariția semnelor de H.I.C.

Principalele mecanisme compensatorii sunt reprezentate de:

1. Reducerea volumului intracranian al L.C.R. prin translocarea sa la nivel spinal, ceea ce are drept consecință reducerea volumului ventriculilor cerebrali. Acest mecanism intervine mai ales în cazul unor creșteri lente ale volumului intracranian (unele tumori cerebrale, insuficiență respiratorie cronică).

2. Scăderea volumului sanguin cerebral, în special prin compresia sectorului venos și redistribuția sângelui în sectorul arteriolar. Mecanismul este întâlnit în special în creșterile brusc instalate ale volumului intracranian.

3. Expansiunea oaselor cutiei craniene, demonstrată de creșterea excesivă a perimetrului cranian. Acest mecanism poate avea loc doar la sugar și la copilul mic, la care oasele craniene nu au fuzionat complet.

Etiopatogenie

În etiopatogenia H.I.C. se deosebesc două categorii principale de cauze:

1. *Cauzele osoase*: grupează afecțiuni ale țesutului osos, inclusiv cele cu localizare la nivelul cutiei craniene, reprezentate de craniostenoze și, mai rar, de acondroplazie și de osteogeneza imeprfectă. În cazul craniostenozelor, momentul apariției semnelor de H.I.C. depinde atât de tipul carniostenozei, cât și de vârsta copilului. Se constată o frecvență mai mare a fenomenelor de H.I.C. în stenozele interesând una sau ambele suturi coronare, comparativ cu stenozele localizate la nivelul suturii sagitale[1] (6-8%). Astfel, H.I.C. este asociată în 12% din cazuri cu plagiocefaliile produse de stenoza unei suturi coronare, în 26% din cazuri brahicefaliei produsă de stenoza ambelor suturi coronare și în 54% din oxicefaliile produse de stenozele extensive coronare și sagitale.

2. *Cauzele intracraniene*: din punctul de vedere al practicii medicale curente, această categorie grupează cauzele cele mai frecvent întâlnite în etiopatogenia H.I.C.

[1] Acest tip de craniostenoze determină producerea scafocefaliilor și a trigonocefaliilor.

Volumul intracranian poate fi exprimat prin suma algebrică a celor trei compartimente ce îl formează, la care se adaugă volumul dislocat de eventualele leziuni expansive intracraniene, conform ecuației:

Vol. intracranian = vol. L.C.R. + vol. creier +
+ vol. sanguin cerebral ± vol. leziune.

1. Volumul L.C.R. reprezintă în jur de 10% din volumul intracranian. În mod normal, L.C.R. este secretat în cea mai mare măsură la nivelul plexurilor coroide ale ventriculilor laterali cerebrali, iar în mai mică măsură la nivelul ventriculilor III şi IV, cât şi al spațiilor subarahnoidiene cerebrale. De la nivelul ventriculilor laterali L.C.R. circulă spre ventriculul IV de unde, prin găurile Lushka şi Magendie, ajunge în spațiul subarahnoidian. De aici, L.C.R. ascensionează prin cisternele bazale în spațiul supratentorial, fiind resorbit la nivelul vilozităților arahnoidiene (foarte abundente în regiunea sinusului lateral) şi apoi drenat în circulația venoasă sau limfatică. O mică parte din L.C.R. se resoarbe şi la nivel spinal.

Volumul L.C.R. variază cu vârsta, fiind de aproximativ:
- 40-60 ml la sugar,
- 60-100 ml la copilul mic,
- 80-120 ml la copilul mare.

Rata medie a secreției L.C.R. este de 20 ml/h (0,30-0,40 ml/min), ceea ce indică un *turn-over* de aproximativ 4-5 ori/24 h.

Secreția L.C.R. se menține relativ constantă la variații moderate ale valorilor P.I.C. Creşterea peste limita superioară a valorii P.I.C. tinde să scadă producția L.C.R., însă nu în mod direct proporțional, spre deosebire de rata absorbției, care este mai direct corelată cu variațiile P.I.C. În acest fel, la valori crescute ale P.I.C. absorția L.C.R. depăşeşte rata de secreție, iar la valori mici, rata absorbției scade sub cea a producției.

H.I.C. poate apărea în orice situație care determină modificări ale echilibrului între rata de secreție şi cea de absorbție a L.C.R. Următoarele tulburări ale circulației L.C.R. sunt mai frecvent implicate în creşterea P.I.C.:
- hidrocefaliile congenitale comunicante (v. hidrocefalia);
- obstrucțiile în afara sistemului ventricular (anomalii congenitale, infecții, traumatisme);
- obstrucții în sistemul ventricular (anomalii congenitale, infecții, tumori);
- absorbție diminuată a L.C.R. (pseudo-tumor cerebri);
- hiperproducția L.C.R. (papilomul de plex coroid).

2. Volumul cerebral:

Creşterile volumului cerebral pot apărea fie consecutiv acumulării de lichid în exces la nivelul țesutului nervos (edemul cerebral – E.C.), fie ca urmare a prezenței unor mase expansive intracraniene. În funcție de mecanismele de producere, se dinsting următoarele tipuri de E.C.:

- *Edemul cerebral vasogen (focal)*

Apare printr-o creştere a permeabilității endoteliului capilar, în vecinătatea unor procese localizate (tumori, abcese, hematoame, leziuni posttraumatice de cauză mecanică sau chirurgicală, suferință la naştere), dar şi în contextul unor afecțiuni inflamatorii sau infecțioase meningo-cerebrale (meningite, encefalite).

Acest tip de edem nu reflectă leziunile primitive neuronale, iar reducerea sa prin intermediul mijloacelor terapeutice urmăreşte menținerea valorilor perfuziei cerebrale şi prevenirea fenomenelor ischemice secundare.

- *Edemul cerebral citotoxic (difuz)*

Apare consecutiv alterării permeabilității selective a membranei astrocitare, urmată de hiperhidratarea celulei gliale. Aceasta determină indirect alterări neuronale, atât prin compresie, cât şi prin afectarea funcției trofice neuronale. Cu toate că, în majoritatea cazurilor, edemul de tip citotoxic este determinat de leziuni celulare ireversibile (edemul posttraumatic, toxic, infecțios sau asociat hipoxiei severe), se descriu şi unele forme reversibile (de ex. în intoxicația cu apă). Mijloacele terapeutice utilizate au drept scop restabilirea fluxului sanguin în zonele învecinate leziunii, în ansamblu rezultatele fiind însă inferioare celor obținute în edemul cerebral vasogen.

- *Edemul cerebral interstițial*

Reprezintă o formă de edem cerebral acut, asociat creşterii presiunii hidrostatice a L.C.R. Din punct de vedere terapeutic, beneficiază de drenajul L.C.R. asociat, eventual cu administrarea de agenți ce scad producția L.C.R. Apare în leziuni obstructive, în unele situații însoțite de creşteri ale producției de L.C.R. sau de resorbția insuficientă a lichidului la nivelul vilozităților arahnoidiene.

3. Volumul sanguin cerebral:

Reprezintă aproximativ 10% din volumul intracranian şi este un factor determinant al P.I.C., spre deosebire de fluxul sanguin cerebral[1] (F.S.C.) care, în condiții normale, nu reprezintă un factor primordial în determinarea P.I.C.

Mecanismele fiziologice de reglare ale F.S.C. se bazează pe intervenția a două categorii de factori:

a. Modificările calibrului vascular în funcție de variațiile T.A. sistemice explică menținerea constantă a F.S.C. şi a presiunii de perfuzie cerebrale în condițiile în care variațiile T.A. sistemice nu depăşesc valori de 60-160 mmHg. Dereglarea acestor mecanisme duce la variații pasive ale F.S.C. şi ale presiunii de perfuzie cerebrală. În aceste condiții, atât T.A. sistemică, cât şi P.I.C. pot altera F.S.C. În cazul prezenței leziunilor

[1] Fluxul sanguin cerebral reprezintă sângele aflat în tranzit la nivel cerebral, valoarea sa fiind de aproximativ 15% din debitul cardiac de repaus.

cerebrale, modificările F.S.C. determinate de variații ale T.A. sistemice pot deveni agravante nemaiavând rol compensator.

b. Stimulii chimici cei mai importanți sunt reprezentați de p_aCO_2, p_aO_2 și de modificările pH-ului sanguin. Sensibilitatea mare a vaselor cerebrale la p_aCO_2 se manifestă printr-o vasodilatație cu creșterea F.S.C. în condiții de hipercapnie și de acidoză. Creșterea este aproximativ liniară pentru variații ale p_aCO_2 între 20-60 mmHg. Un efect asemănător îl produce și scăderea p_aO_2.

Aceste mecanisme de autoreglare sunt perturbate atât în cazul prezenței unor leziuni la nivel cerebral, cât și în cazul unor modificări importante ale parametrilor metabolici (hipoxie, hipercapnie, acidoză) determinați de diverse alte cauze. În aceste cazuri, creșterea F.S.C. devine element determinant al fenomenelor de H.I.C.

Oxigenarea adecvată, cu menținerea unei saturații a hemoglobinei de cel puțin 90%, elimină efectul potențial nociv al hipoxiei asupra hemodinamicii cerebrale, iar scăderea p_aCO_2 (fără a depăși valori de 20 mmHg) explică efectul favorabil al hiperventilației în unele cazuri de H.I.C.

Următoarele situații pot determina H.I.C. prin creșterea volumului sanguin cerebral:

- obstrucții ale întoarcerii venoase (tromboze venoase, sindrom de venă cavă superioară);
- perturbări metabolice însoțite de creșteri ale fluxului sanguin cerebral (hipoxie, hipercapnie, acidoză);
- peturbarea mecanismelor normale de autoreglare (traumatisme, tumori cerebrale, hipo- sau hipertensiune arterială, ischemie cerebrală);
- hipervolemia.

4. Leziuni înlocuitoare de spațiu:

- tumori primitive sau metastaze cerebrale;
- abcese cerebrale (bacteriene, micotice);
- tuberculomul cerebral;
- hematoame sau hemoragii intracraniene;
- parazitoze cerebrale (chist hidatic, toxocara, cisticerc).

Manifestările clinice ale H.I.C. la copil diferă în funcție de vârsta instalării fenomenelor de creștere a presiunii intracraniene:

A. La sugarul sub vârsta de 18 luni:

Datorită distensibilității cutiei craniene (suturile nefuzionate, fontanela anterioară deschisă), semnul principal la această vârstă este reprezentat de creșterea în ritm rapid a perimetrului cranian (P.C.) și de prezența unei fontanele anterioare în tensiune. La acestea se mai pot eventual, asocia tulburări ale stării de conștiență (somnolență), vărsături. În mod caracteristic, la această vârstă lipsesc atât cefaleea, cât și modificările la examenul fundului de ochi (F.O.).

B. După vârsta de 18 luni:

Craniul are o distensibilitate mult mai redusă, ceea ce determină apariția semnelor clasice de H.I.C:

1. *Cefaleea*:
   - de intensitate inițial moderată și intermitentă, accentuată la efort, apărută matinal sau în a doua jumătate a nopții, devine ulterior cvasipermanentă;
   - sediul este variabil: frontală, occipitală, uneori difuză;
   - în mod caracteristic, cefaleea este ameliorată după vărsătură sau în anumite poziții (laterocolis, retropulsia capului);
   - durerea este explicată prin tracțiunea exercitată asupra structurilor sensibile intracraniene (anexele conjunctivo-vasculare).
2. *Vărsăturile*
   - de obicei matinale, în jet, fără efort sau senzație premonitorie de greață;
   - apar în cursul crizelor de cefalee pe care de multe ori le ameliorează;
   - uneori vărsăturile pot domina tabloul clinic și atunci când sunt însoțite și de dureri abdominale pot determina erori de diagnostic. Deoarece în antecedentele imediate ale unor copii cu H.I.C., se constată apendicectomii (fără modificări apendiculare concludente intraoperatorii sau histopatologice) se impune o investigare deosebit de insistentă a cazurilor de vărsături neexplicate la copil.
3. *Convulsiile*:
   - pot reprezenta un semn de H.I.C., atât de debut, cât și în cursul evoluției;
   - reflectă fie o suferință cerebrală difuză, fie una localizată, determinată de leziunea cerebrală.
4. *Tulburările psihice și comportamentale*
   - sunt reprezentate de iritabilitate mergând până la agresivitate, alteori de stări de apatie până la somnolență;
   - se mai pot asocia tulburări afective, stări depresive.
5. *Manifestări oculare*:
   - un semn caracteristic de H.I.C. este reprezentat de strabism, însoțit uneori și de diplopie, semn explicat prin paralizia uni- sau bilaterală a perechii a IV-a de nervi cranieni (n. abducens);
   - alte modificări oculare posibile sunt reprezentate de amaurozele tranzitorii (produse prin tulburări circulatorii la nivelul vaselor retiniene), de reducerile bitemporale ale câmpului vizual și de protruzia globilor oculari (apărută prin compresia exercitată la nivelul ventriculului III);
   - amaurozele definitive reprezintă complicații ale H.I.C. cu evoluție prelungită și se produc prin atrofia nervului optic.

6. *Tulburările neuro-vegetative*
   - constau din bradicardie cu H.T.A. sistolică, bradipnee sau tulburări de ritm respirator şi reprezintă semnele unui debut de angajare cu compresie sau torsiune la nivelul trunchiului cerebral.

În prezența acestor semne, datele anamnestice şi clinice vor stabili:

• Modalitatea de instalare a simptomelor: brusc (edem cerebral acut, hemoragie subarahnoidiană etc.) sau lent, în formele de H.I.C. cu evoluție cronică.

• Contextul de apariție: tablou infecțios însoțit de febră sau în afebrilitate, în context traumatic sau aparent izolat.

• Prezența unor date esențiale pentru diagnostic, obținute în urma examenului clinic complet şi a examenului neurologic. Se vor avea în mod special în vedere: măsurarea P.C. la sugar, măsurarea T.A., evidențierea semnelor neurologice de focar.

Investigații

La ora actuală, prin accesul la metodele moderne de investigare imagistică cerebrală (*tomografia computerizată – C.T.* şi *rezonanța magnetică nucleară – R.M.N.),* diagnosticul H.I.C. este stbilit mult mai rapid şi cu mai mare precizie, restul investigațiilor oferind de obicei date indirecte, orientative pentru diagostic.

• Radiografia de craniu (față şi profil): poate oferi semne indirecte: dehiscența suturilor (până la vârsta de 10 ani), prezența impresiunilor digitale (după vârsta de 10 ani), lărgirea şeii turceşti, eroziuni ale lamei cadrilatere şi ale apofizelor clinoide. Uneori se poate constata prezența de calcificări intracraniene(sugestive pentru toxoplasmoză), stenoza uneia sau mai multor suturi (craniostenoze), disproporția între dimensiunile mici ale feței şi restul craniului (hidrocefaliile interne).

• *Examenul F.O.:* un aspect normal al F.O., în prezența altor date sugestive, nu poate exclude diagnosticul de H.I.C. Modificările aspectului F.O. corelate cu etapele evolutive ale H.I.C. constau în *stază venoasă retiniană*, urmată de apariția *edemului papilar*, eventual a *hemoragiilor retiniene*, iar în stadiile avansate, de *atrofia nervului optic*. Asocierea aspectului de *corioretinită* cu semne de H.I.C. la sugar impune investigații suplimentare pentru o eventuală toxoplasmoză congenitală.

• *Echografia transfontanelară (E.T.F.)*: reprezintă o metodă de diagnostic ultrasonografic, utilizabilă la sugarii şi copiii mici cu F.A. încă deschisă. Metoda prezintă multiple avantaje: tehnica este neinvazivă, nu necesită pregătiri speciale ale bolnavului (sedare) şi este relativ ieftină. Principalele indicații ale E.T.F. sunt reprezentate de:
   - diagnosticul dilatațiilor ventriculare (hidrocefaliile);
   - diagnosticul majorității hemoragiilor intracraniene;
   - deplasarea structurilor liniei mediane (posttraumatic, tumori);
   - diagnosticul calcificărilor intracraniene.

• *C.T. ŞI R.M.N. cerebrală*: reprezintă metodele de elecție pentru stabilirea diagnosticului pozitiv şi adesea şi etiologic al H.I.C. indiferent de vârsta copilului. În fața oricărui copil cu semne clinice sugestive de H.I.C. efectuarea unui examen C.T. cerebral devine obligatorie.

• *E.E.G.* Cu unele excepții (tumori cu localizare supratentorială), în care modificările traseului pot furniza date orientative pentru diagnostic, în restul cazurilor de H.I.C., traseul E.E.G. nu prezintă modificări specifice, reprezentând din acest motiv, o investigație de importanță redusă.

• *Puncția lombară (P.L.)*: este contraindicată în orice suspiciune a unui sindrom de H.I.C., mai ales produs de un proces tumoral intracranian, datorită riscului crescut de angajare. De aceea, se preferă temporizarea P.L., aceasta putând fi eventual făcută după examenul F.O. (edem papilar) şi a examenului C.T. cerebral.

Alte investigații cu indicații mai restrânse în diagnosticul unor H.I.C. sunt:

• *Determinarea câmpului vizual* utilă în special în cazurile ce evoluează cu compresii pe cale vizuală (nerv optic, chiasma optică, tracturi optice).

• *Investigații izotopice*: scintigrafia, cisternografia izotopică.

• *Angiografia, ventriculografia.*

• *Puncția subdurală* care reprezintă argumentul decisiv în diagnosticul hematomului subdural al sugarului.

Diagnostic etiologic

1. H.I.C. inițială (element de debut)

• *Hidrocefalia*: reprezintă o cauză frecventă, în special înaintea vârstei de 1-2 ani.

În perioada neonatală, pe primul loc ca frecvență se află hidrocefaliile congenitale (datorate mai frecvent stenozei apeductului Sylvius, malformației Arnold-Chiari sau sindromului Dandy-Walker); ulterior se întâlnesc şi formele de hidrocefalii secundare (posthemoragie meningocerebrală, postinfecțioasă).

Tabloul clinic se caracterizează prin macrocefalie însoțită de F.A. în tensiune, de dilatația vaselor epicraniene, privire în „apus de soare", tulburări de comportament, convulsii recurente. Modificările examenului F.O. sunt inconstante, putând lipsi, în special, la vârste mici. Diagnosticul pozitiv se stabileşte cu uşurință la nou-născut şi sugar prin E.T.F.[1] Examenul C.T. cerebral poate furniza date suplimentare, în special în ceea ce priveşte diagnosticul etiologic.

[1] Ecografia transfontanelară poate fi practicată cât timp F.A. se menține încă deschisă. Spre deosebire de copilul sănătos, la care închiderea F.A. are loc în jurul vârstei de 12-14 luni, la unii copii cu forme de hidrocefalie cu debut precoce, F.A. se menține deschisă o perioadă mult mai îndelungată.

• *Hematomul subdural cronic al sugarului*

Se caracterizează prin creşterea progresivă a P.C. în sens biparietal, cu F.A. în tensiune, la care se pot asocia vărsături, somnolenţă, convulsii, anemie (neexplicată), stare febrilă prelungită, hemoragii retiniene la examenul F.O., apărute la un sugar cu antecedente de traumatism sau de deshidratare acută severă, precedând cu aproximativ 2-3 săptămâni instalarea progresivă a simptomelor. Diagnosticul este stabilit în urma examenului C.T. cranian şi conformat prin puncţia subdurală (extragerea de lichid hemoragic, prin puncţia practicată în unghiurile externe ale F.A.).

• *Tumorile cerebrale*

Incidenţa maximă se situează între vârsta de 3-4 ani. Asocierea semnelor clinice de H.I.C. cu semnele neurologice de focar trebuie să ridice suspiciunea unui posibil proces tumoral intracranian. Orientarea diagnosticului topografic este uneori posibilă pe baza semnelor neurologice de localizare. Astfel, tumorile cu sediul la nivelul emisferelor cerebrale sunt mai frecvent asociate cu tulburări de comportament, de vorbire, intelectuale, vizuale, cu crize convulsive focale sau generalizate. Localizarea cerebeloasă a tumorii produce mai frecvent un sindrom cerebelos (ataxie, dismetrie, hipotonie musculară, tremutărură intenţională) şi nistagmus. Tumorile cu sediul în regiunea selară debutează, de obicei, cu tulburări vizuale (hemianopsii bitemporale în leziunile chiasmei sau deficite asimetrice de câmp vizual, atrofii optice unilaterale) la care în evoluţie se asociază tulburări endocrine şi vegetative. Diagnosticul este stabilit în urma examenului C.T. cerebral efectuat cu substanţă de contrast, acesta putând fi eventual completat prin utilizarea tehnicii R.M.N.

• *Craniostenozele*

Prin conflictul realizat între dimensiunile cutiei craniene şi encefal, se determină de obicei un sindrom de H.I.C. cu instalare lentă. Oxicefaliile rezultate în urma stenozelor extensive ale suturilor coronare şi sagitale sunt asociate cu un debut foarte precoce al manifestărilor de H.I.C.

• *Chistele arahnoidiene*

Constituie cauze rare de H.I.C., apariţia semnelor de H.I.C. producându-se de obicei în cazul sângerării intrachistice (survenită posttraumatic), în special în cele localizate la nivelul fosei posterioare.

• *Pseudotumor cerebri (H.I.C. benignă)*

Reprezintă o formă de H.I.C. cu mecanism de producere incomplet elucidat; de cele mai multe ori, diagnosticul este stabilit după excluderea celorlalte cauze de H.I.C. În producerea sa sunt incriminate, pe de-o parte, perturbări ale resorbţiei L.C.R. iar pe de altă parte, creşteri ale F.S.C.

Pseudotumor cerebri se manifestă de obicei prin simptome moderate de H.I.C., fără asocierea altor semne neurologice, dar cu modificări ale examenului F.O.

Investigarea prin C.T. cerebrală arată prezenţa unui sistem ventricular de dimensiuni normale, uneori chiar sub valorile normale.

Acest tip de H.I.C. a fost descris ca o complicaţie asociată următoarelor situaţii:

- *ingestia unor medicamente*: acid nalidixic, vitamina A, tetracicline, difenilhidantoina, sevrajul cortizonic;
- *afecţiuni intracraniene*: infecţii meningo-encefalitice, tromboze de sinusuri cerebrale, status postcritic;
- *afecţiuni în sfera O.R.L.*: otite, mastoidite, tromboze neinfecţioase;
- *afecţiuni endocrine*: menarha, sarcina, boala Addison, hipoparatiroidismul, acido-cetoza diabetică;
- *traumatisme;*
- *idiopatic*: în aceste cazuri nu se poate evidenţia nici una dintre cauzele cunoscute ca fiind implicate în producerea H.I.C. benigne.

Datorită riscului crescut de apariţie a atrofiei optice, este necesară urmărirea în timp a acestor bolnavi, prin efectuarea periodică a examenului F.O.

2. H.I.C. apărută în evoluţia unei afecţiuni cunoscute

a. În contextul unei afecţiuni febrile

• *Meningitele bacteriene*: se pot complica în evoluţie cu fenomenele de H.I.C. sugerate de apariţia alterărilor stării de conştienţă, a tulburărilor neuro-vegetative. Aceste semne impun continuarea tratamentului antibiotic, asocierea măsurilor de tratament depletiv (Manitol 20%) şi temporizarea P.L.

• *Meningita T.B.C., abcesul cerebral, encefalitele*, pot prezenta în evoluţie semne de H.I.C. la care se pot asocia semne neurologice de focar.

• *Sindromul Reye*: apare în special la sugar şi la copilul mic, fiind precedat de obicei de o infecţie virală (gripă, varicelă). Tabloul clinic este caracterizat prin apariţia de vărsături, urmate rapid de alterarea stării de conştienţă, fără semne neurologice de focar, iar din punct de vedere paraclinic prin hipoglicemie, creşteri ale amoniemiei şi ale transaminazelor, cu un examen al L.C.R. în limite normale. Stabilirea diagnosticului impune, alături de restul măsurilor terapeutice, tratamentul edemului cerebral acut asociat bolii.

b. În afebrilitate. Apariţia H.I.C. poate avea loc în evoluţia:

• *Encefalopatiei H.T.A.* apărută în cursul unor glomerulonefrite acute, a malformaţiilor vasculare de tipul stenozei de arteră renală sau coarctaţie de aortă, trombozei de venă renală, arteriopatiilor renale (inclusiv colagenoze – periarterita nodoasă).

• *Insuficienţei renale acute* ce complică unele afecţiuni de cauză renală sau extrarenală.

• *Accidentelor vasculare cerebrale*, extrem de rar întâlnite în patologia copilului, produse de obicei prin ruperea unor malformaţii vasculare cerebrale.

• *Traumatismelor cranio-cerebrale*. Acestea pot evolua cu fenomene de H.I.C. a căror apariție precoce în evoluție semnifică, de obicei, prezența edemului cerebral perilezional și, mult mai rar, prezența unui hematom secundar.

Complicațiile H.I.C.

Nerecunoașterea la timp a semnelor de HIC, în special la copilul mare, conduce la producerea unor complicații grave, unele dintre acestea cu risc vital.

1. Complicațiile vizuale: în lipsa rezolvării cauzei determinante a H.I.C. evoluția edemului papilar se face spre atrofie optică poststază și ulterior spre cecitate. Cu toate că reprezintă o complicație tardivă, este posibil ca uneori, diagnosticul să fie pus doar în această fază, așa cum este cazul hipertensiunilor cu evoluție lentă secundare unor forme de craniostenoze.

2. Complicațiile cerebrale: angajările reprezintă complicații posibile, în special după vârsta de 3 ani. Datorită riscului vital major pe care îl comportă, trebuie suspectate la orice copil cu semne de H.I.C. la care apar atitudini particulare ale capului, alterări ale stării de conștiență, tulburări oculare (oftalmoplegie, midriază) sau vegetative (bradicardie, H.T.A., tulburări de ritm respirator). Suspectarea, pe baza acestor semne, a unui debut de angajare reprezintă o contraindicație formală pentru efectuarea P.L. Angajările se produc prin hernierea unora dintre structurile cerebrale declive, mai puțin aderente la structurile învecinate. Herniérile au loc mai frecvent la nivelul uneia dintre următoarele zone:

• *La nivelul găurii occipitale* poate avea loc hernierea amigdalelor cerebeloase, ceea ce reprezintă o complicație în evoluția proceselor expansive localizate în fosa posterioară.

• *La nivelul incizurii tentoriale* se poate produce hernierea subtentorială a uncusului hipocampic sau a lobilor cerebeloși, cu fenomene secundare de compresie asupra trunchiului cerebral.

• *La nivelul coasei creierului*, hernierea *girus cinguli* este însoțită de fenomene de compresie asupra arterei cerebrale anterioare.

Principii de tratament

Măsurile de tratament în H.I.C. cuprind proceduri mai mult sau mai puțin conservatoare ce vizează scăderea P.I.C. prin modificarea volumului componentei primordial implicate în producerea H.I.C.

Reducerea volumului L.C.R. se realizează prin mijloace chirurgicale (drenaj ventricular) sau medicale (tratament cu acetazolamidă).

Reducerea volumului cerebral se poate obține prin administrare de diuretice (osmotice, de ansă) și în unele cazuri prin corticoterapie.

Reducerea fluxului sanguin cerebral poate fi realizată prin hiperventilație și prin aplicarea unor măsuri auxiliare cu efect de scădere a fluxului sanguin cerebral: menținerea capului în plan ușor înclinat, prevenirea hipertermiei și a convulsiilor.

Măsuri generale de tratament:

1. Asigurarea permeabilității căilor respiratorii și a funcției ventilatorii.

2. Aportul de lichide. În general, se indică bolnavilor cu leziuni cerebrale o restricție a aportului hidric de 50-100 ml/kg/zi, în condițiile în care bolnavul este stabil din punct de vedere hemodinamic. În caz contrar, se vor restabili întâi constantele perturbate. Restricția de lichide are drept scop prevenirea apariției sau agravării edemului cerebral. Utilizarea de soluții hipotone (glucoză 5%) poate avea efect nefavorabil asupra P.I.C., deoarece la copiii cu leziuni intracraniene este posibilă asocierea unei secreții inadecvate de A.D.H., hipotonia fiind în aceste cazuri un factor de exacerbare a edemului cerebral.

3. Monitorizarea funcțiilor vitale (T.A., A.V., F.R., diureză). Menținerea T.A. la valori normale previne agravarea edemului cerebral (favorizat ca urmare a hipotensiunii arteriale) sau fenomenele ischemice și hemoragice (apărute în context de H.T.A.).

4. Controlul temperaturii: menținerea în condiții de normo- sau ușoară hipotermie previne efectul de creștere a P.I.C. (prin creșterea fluxului și volumului sanguin cerebral) determinat de febră. Se face prin mijloace medicamentoase (paracetamol 20 mg/kg/zi), combinate cu măsuri fizice (împachetări, băi hipotermizante).

5. Profilaxia și tratamentul convulsiilor. Convulsiile reprezintă în sine un factor de creștere a P.I.C., deci agravant al fenomenelor de H.I.C.

6. Analgezicele. Durerea constituie un factor de creștere a P.I.C.; prevenirea sa, chiar la copii cu alterări ale stării de conștiență este necesară în condițiile unor manevre traumatizante cum sunt: cateterizarea, intubația, aspirația endotraheală.

7. Diureticele. Diureticele, în mos special cele osmotice (manitol, glicerol, uree) sunt indicate în tratamentul edemului cerebral citotoxic. Acestea exercită un efect benefic prin realizarea unui gradient osmotic sânge-creier, iar prin diureza indusă reușesc să mențină o moderată stare de „deshidratare" cerebrală. Diureticele osmotice prezintă însă dezavantajul fenomenului de „rebound" al fenomenelor de H.I.C. apărut la întreruperea tratamentului. Manitolul 20% este substanța cea mai utilizată la ora actuală (fenomenul de rebound este mediu ca intensitate, reacțiile adverse sunt relativ reduse). Dozele de manitol 20% sunt cuprinse între 1,5 și 3 g/kg/zi, administrate în P.E.V., repartizate în 4-6 prize. Administrarea sa este contraindicată în hemoragia intracraniană, în insuficiența renală acută, în perioada de nou-născut, după intervenții neuro-chirurgicale sau după traumatisme.

8. Corticoterapia. Hormonii corticosuprarenalieni influențează permeabilitatea membranei astrocitare și neuronale, acționând la nivelul barierei hemato-encefalice. Corticoterapia este utilizată la ora actuală în diversele tipuri de edem cerebral, efectul favorabil fiind obținut în special în edemul de tip vasogen (edemul peritumoral sau cel posttraumatic).

Dexametazona administrată i.v., în doză de atac de 1-2 mg (la sugar), 4 mg (la copilul mare) şi 8 mg (la adolescent), urmată de doza de întreţinere de 0,25-0,50 mg/kg/zi, are o eficienţă mai crescută comparativ cu hemisuccinatul de hidrocortizon (dozele de hemisuccinat sunt: 10-20 mg/kg/zi).

9. Hiperventilaţia se utilizează fie în situaţii acute, în scopul reducerii rapide a valorii mari ale P.I.C. (în H.I.C. cu risc crescut de herniere), fie în situaţii cronice, când menţinerea unei p_aCO_2 de 25-35 mmHg, previne creşterile excesive ale fluxului sanguin cerebral (în insuficienţe respiratorii severe).

10. Oxigenoterapia hiperbară determină vasoconstricţie cerebrală şi consecutiv produce o scădere a valorilor P.I.C.

Măsuri specifice de tratament:

Sunt reprezentate de măsuri terapeutice de ordin medical sau chirurgical, ale căror indicaţii vizează anumite forme specifice de hipertensiune intracraniană:

1. *Medicale*:
   - punctiile subdurale evacuatorii sunt indicate în tratamentul hematomului subdural;
   - P.L. repetate, decompresive în pseudo-tumor cerebri însoţit de modificări ale F.O.;
   - Acetazolamida, substanţă cu acţiune inhibitoare a anhidrazei carbonice, prin efectul de scădere a producţiei de L.C.R. este indicată în unele cazuri de hidrocefalie, în special în tratamentul papilomului de plex coroid.
2. *Chirurgicale* – sunt indicate în următoarele situaţii:
   - craniostenoze;
   - ţumori cerebrale;
   - hematom subdural; excizia membranei în caz de eşec al punctiilor subdurale;
   - hidrocefalii; procedee de şuntare;
   - maformaţii cerebrale;
   - craniectomia (decompresie chirurgicală) reprezintă o metodă relativ rar utilizată, numai în situaţii limită, caracterizate printr-un risc imediat ridicat, situaţii în care restul mijloacelor terapeutice au eşuat.

Bibliografie selectivă

1. AUJARD Y., BOURILLION A., GAUDELUS J. – *Pédiatrie*, Ed. Marketing/Ellipses, 1989.
2. CIOFU E., CIOFU C. – *Esenţial în pediatrie*, Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1997.
3. PERSING J.A., EDGERTON M.T., JANE J.A. – *Foundations and surgical treatment of craniostenostosis*, Williams & Wilkins, 1989.

4. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D., STAMATE M. – *Neurologie pediatrică* – Curs de pediatrie, IMF Bucureşti, 1981.
5. ROGERS M.C. – *Textbook of pediatric intensive care*, Williams & Wilkins, 1987.

11.7. HIDROCEFALIA (I. Anca, D. Craiu)

Definiţie, clasificare

Hidrocefalia (H.C.) reprezintă o dilatare a spaţiilor de circulaţie a lichidului cefalorahidian (L.C.R.), fie la nivelul sistemului ventricular (*H. C. internă*), fie la nivelul spaţiului subarahnoidian (*H.C. externă*). Creşterea dimensiunilor întregului sistem ventricular sau numai a unor porţiuni ale acestuia este secundară creşterii volumului şi presiunii L.C.R. şi nu unor procese de atrofie sau disgenezie cerebrală. Înţelegerea mecanismelor de producere a H.C. presupune cunoaşterea datelor normale privind circulaţia L.C.R., date expuse în capitolul privind hipertensiunea intracraniană.

• În funcţie de mecanismul de producere – dezechilibrul între secreţia şi resorbţia L.C.R. – se descriu: *H.C. de tip hipersecretor* şi *H.C. de tip aresorbitiv*.

• În funcţie de prezenţa sau absenţa obstrucţiilor în circulaţia normală a L.C.R.. se deosebesc forme obstructive şi forme comunicante. *H..C. obstructive* se caracterizează printr-o comunicare minimă sau absentă între spaţiile ventriculare şi cel subarahnoidian. Apar secundar proceselor expansive, malformaţiilor sau unor procese inflamatorii cerebrale. Spre deosebire de acestea, în *H.C. comunicante*, circulaţia L.C.R. spre spaţiul subarahnoidian este normală, dar resorbţia sa este redusă la nivelul granulaţiilor arahnoidiene de pe suprafaţa creierului. Acest tip de H.C. este frecvent asociat proceselor de arahnoidită post-meningitice sau sunt secundare hemoragiilor intracraniene.

• În funcţie de tipul de evoluţie se descriu: *H.C. active*, care evoluează cu presiune intracraniană crescută şi risc secundar de atrofie cerebrală sau atrofie de nerv optic şi *H.C. pasive* = *e vacuo* în care dilatarea ventriculară apare secundar proceselor degenerative sau distrofice cerebrale.

• După momentul acţiunii cauzei determinante a H.C., acestea pot fi clasificate în *H.C. congenitale* şi *H.C. dobândite*.

Frecvenţa

Formele cel mai frecvent întâlnite în patologie sunt reprezentate de *H.C. interne*, asociate la sugar şi copilul mic cu macrocefalia. Acestea sunt secundare proceselor de arahnoidită, caracterizate prin resorbţia insuficientă a L.C.R. la nivelul vilozităţilor arahnoidiene. Cauzele cele mai frecvente ale arahnoiditei sunt reprezentate de sechelele meningitelor sau ale unor hemoragii intraventriculare. Dilataţiile ventriculare apărute

post-hemoragic sunt în 85% din cazuri de tip comunicant (secundar procesului de arahnoidită) şi în 15% din cazuri de tip obstructiv (obstrucţia găurilor Luscka şi Magendie ca urmare a aderenţelor bazale).

Diagnosticul pozitiv

Manifestările clinice depind de vârsta debutului, de cauza determinantă şi de rapiditatea evolutivă.

Un aspect particular este reprezentat de posibilitatea depistării ecografice, în perioada fetală, a unor forme de H.C. începând din săptămânile 20-22 de sarcină, în cadrul screening-ului malformaţiilor fetale.

1. *La sugar şi copilul mic* (F.A. deschisă, suturile neosificate)
   - creşterea accelerată a perimetrului cranian (P.C.[1]);
   - F.A. în tensiune (la copilul liniştit, în afara plânsului, agitaţiei şi la distanţă de mese);
   - disjuncţia suturilor;
   - zgomot de „oală spartă" la percuţia craniului;
   - frunte proeminentă, faţă mică;
   - proeminenţa globilor oculari (falsă exoftalmie), privire „în apus de soare" (efectul presiunii crescute a L.C.R. asupra nucleului oculomotorului din mezencefal);
   - dilataţia vaselor epicraniene;
   - somnolenţă sau agitaţie, hipotonia muşchilor membrelor, hipertonia muşchilor trunchiului (aspect de „păpuşă de cârpă");
   - convulsii recurente;
   - retardul neuro-psihic se constituie în evoluţia cazurilor ce nu beneficiază de tratament.
2. *La celelalte vârste*:
   - tabloul poate fi dominat de semnele de H.I.C. (cefalee, vărsături, modificări oculare, psihice, neuro-vegetative);
   - se mai pot asocia tulburări ale tonusului muscular, ale reflexelor de coordonare şi tulburări de mers.

Următoarele malformaţii sunt mai frecvent asociate tabloului clinic de H.C.:

- spina bifida chistică cu mielomeningocel:
- anomalii vertebrale;
- luxaţie congenitală de şold;
- picior strâmb congenital;
- malformaţii viscerale (renale, cardiace, digestive).

[1] Pentru copii normali, până la vârsta de 1 an, perimetrul cranian poate fi calculat conform formulei:

$$P.C.\ (cm) = \frac{Talia\ (cm)}{2} + 10$$

Investigaţii

1. *Ultrasonografia*: reprezintă în special la sugar, o metodă de stabilire rapidă a diagnosticului de H.C. Într-un număr important de cazuri poate contribui şi cu date sugestive pentru etiologie. Datorită caracterului neinvaziv, poate reprezenta metoda optimă de screening şi de urmărire a evoluţiei, în special în unele hemoragii intracraniene la nou-născut şi la sugar.

2. *Radiografia de craniu* poate arăta: disjuncţia suturilor, asimetria craniană cu mărirea fosei posterioare, calcificări intracraniene, modificări de şa turcească şi ale apofizelor clinoide, impresiuni digitate (la copii mai mari).

3. *C.T.* şi *R.M.N.* sunt metodele moderne, de elecţie, utilizate în stabilirea diagnosticului pozitiv şi etiologic în majoritatea cazurilor de H.C.

4. *Examenul F.O.* poate evidenţia modificări elocvente pentru H.I.C. Acestea sunt reprezentate de: stază papilară, edem papilar, dilataţii vasculare sau atrofie optică poststază în cazurile cu evoluţie îndelungată.

Uneori, aspectul poate fi sugestiv pentru etiologie: corioretinită (toxoplasmoză), hemoragii retiniene (hematom subdural, hemoragie subarahnoidiană).

În unele cazuri de H.C., modificările examenului F.O. pot fi iniţial minime sau absente (mai frecvent la sugar).

5. *P.L.*, atunci când se practică, aduce date referitoare la caracterul comunicant sau necomunicant al H.C.

Este uneori utilizată şi în scop terapeutic, mai ales în cazul dilataţiilor ventriculare posthemoragice.

6. *E.E.G.* este de utilitate redusă, traseul fiind adesea modificat nespecific, de cele mai multe ori cu un aspect de iritaţie corticală difuză.

7. *Alte investigaţii* (determinări serologice: TORCH, RBW, cariotip) se indică pentru completarea diagnosticului etiologic, în mod selectiv şi în corelaţie cu elementele clinice şi cu rezultatele celorlalte investigaţii.

Diagnosticul etiologic al H.C.

1. ***H.C. malformativă***: cele mai frecvente malformaţii asociate cu H.C. sunt:

• *Spina bifida (spina bifida chistică cu mielomeningocel)* reprezintă una dintre cele mai frecvente malformaţii asociate cu H.C.

Defectele de închidere a tubului neural (disrafiile spinale sau leziunile liniei mediane posterioare) se datoresc fuziunii incomplete a tubului neural şi se produc în primele 28 de zile ale gestaţiei. Acest tip de defecte determină apariţia de malformaţii de gravitate diferită: de la forme foarte severe, incompatibile cu viaţa – anencefalia, până la malformaţii uşoare – spina bifida ocultă.

Spina bifida reprezintă defectul de fuziune la nivel vertebral, ce poate îmbrăca următoarele forme:

- spina bifida ocultă;
- spina bifida chistică, cu 2 variante: meningocelul (20%) şi mielomeningocelul (80%).

Mielomeningocelul este determinat de o insuficientă închidere a tubului neural, distal de encefal, permițând protruzia de tip herniar la nivelul coloanei vertebrale a conținutului canalului medular. Majoritatea cazurilor de mielomeningocel (70%) au localizare lombo-sacrată. Sacul herniar, acoperit de meninge, se poate uneori rupe cu scurgerea L.C.R. şi risc crescut de însămânțare meningeală. Meningita secundară poate fi prevenită prin suturarea tegumentului şi a meningelui ce acoperă sacul.

Mielomeningocelul se asociază cu pierderea funcțiilor neurologice coordonate de centrii situați sub nivelul leziunii: afectarea nervilor senzitivi, motori, lipsa controlului vezical, vezica neurogenă şi disfuncții intestinale: constipații cronice severe sau incontinență fecală. Alte elemente posibil asociate sunt: anomalii ortopedice, viscerale, cromozomiale. Convulsiile recurente şi retardul neuro-psihic sunt întâlnite în cazurile ce prezintă şi H.C.

Aproximativ 90% dintre bolnavii cu mielomeningocel au o malformație Arnold-Chiari asociată.

Apariția mielomeningocelului (şi a celorlalte defecte de fuziune) este multifactorial determinată, dar riscul este corelat în mod special cu administrarea acidului valproic în cursul sarcinii şi cu diabetul zaharat matern.

Diagnosticul prenatal este posibil, începând din trimestrul II de sarcină, atât prin determinarea nivelului crescut al α fetoproteinei în serul matern cât şi prin ultrasonografie.

După naşterea unui copil afectat, riscul de recurență la următoarele sarcini creşte la 3-5%. În aceste cazuri se indică administrarea de acid folic 1 mg/zi p.o. în primele 3 luni de sarcină, ceea ce duce la scăderea semnificativă a riscului.

• *Malformația Arnold-Chiari*: reprezintă o elongare a trunchiului şi cerebelului şi protruzia acestuia prin gaura occipitală, la nivelul canalului spinal cervical.

În cadrul malformației Arnold-Chiari, frecvent asociată cu mielomeningocelul sunt descrise 3 tipuri:

- tipul I: protruzia izolată a cerebelului;
- tipul II: protruzia cerebelului la care se asociază şi H.C.;
- tipul III: protruzia cerebelului şi H.C. la care se mai asociază craniul bifid, cu sau fără encefalocel (protruzia țesutului cerebral).

Mecanismul de producere a H.C. constă în obstrucția găurii occipitale cu un dezechilibru de resorbție a L.C.R. Stenoza indirectă a ventriculului IV determină trecerea L.C.R. direct în regiunea spinală unde este resorbit preferențial la nivelul mielomeningocelului, şuntându-se astfel resorbția sa la nivelul suprafeței laterale a emisferelor, ceea ce explică dilatațiile ventriculare şi H.C.

La ora actuală, diagnosticul antenatal al acestui tip de malformație se realizează atât prin evidențierea echografică, cât şi prin determinarea nivelului crescut de α-fetoproteină în serul matern (între săptămâna 16-18 de sarcină) şi în lichidul amniotic.

Tratamentul presupune intervenția unei echipe complexe, formate din neurochirurg, ortoped, urolog şi vizează într-un prim timp rezolvarea H.C.

• *Malformația Dandy-Walker*: reprezintă o dilatație chistică a ventriculului IV, cu H.C. secundară blocajului sau atreziei găurilor Luscka şi Magendie, craniul fiind mărit în sens antero-posterior (proeminența regiunii occipitale). Se mai pot asocia şi alte anomalii: agenezia de vermis sau de corp calos, cu fenomene de ataxie cerebeloasă, fenomene piramidale şi retard neuro-psihic.

Tratamentul constă din şuntul şi drenajul cavității chistice şi ventricular.

• *Stenoza de apeduct Sylvius*: reprezintă o cauză de H.C. congenitală asociată cu alte malformații: spina bifida, picior strâmb congenital, malformații cardiace cianogene.

• *Atrezia apeductului Sylvius* este caracterizată prin coalescența pereților apeductului. Are caracter familial.

• *Agenezia de corp calos* este o anomalie de migrație neuronală, caracterizată printr-o agenezie parțială sau totală a corpului calos, cu debut aparent în perioada de sugar sau în copilărie. Pare a fi produsă prin intervenția unui factor toxic pentru placa comisurală ce acționează în timpul embriogenezei, interferând cu migrația celulelor ce formează corpul calos. Alte anomalii de migrație posibil asociate: porencefalie, macrogirie, microgirie. Sunt considerate implicate mai multe tipuri de factori:

- genetici şi cromozomiali – anomalia poate apărea sporadic sau transmiterea poate fi autosomal dominantă, X-linkată, uneori fiind asociată cu trisomia 18 sau 8.
- sindroame: Aicardi, Crouzon.
- boli metabolice: sindrom Zellweger, adrenoleukodistrofia neonatală (ALDN), hiperglicemia nonketotică, boala Menkes, deficitul de piruvat-dehidrogenază, aciduria glutarică tip II.

Se descriu 2 forme: tipul I-izolată, de obicei modificările neurologice sunt uşoare sau absente (intelect normal sau uşor/moderat retard mental, convulsii, anomalii ale coordonării vizuale, motorii, şi/sau bimanuale). Tipul II este asociat cu alte anomalii de migrație, genetice, cromozomiale, manifestări neurologice severe (retard, convulsii, H.C., microcefalie, hemipareze, diplegie, spasticitate). Prin explorarea imagistică (ETF/CT/RMN) se pun în evidență: absența corpului calos, coarnele frontale largi, deplasarea spre superior şi dilatația ventriculului III, alte anomalii de migrație.

Necesită urmărire periodică multidisciplinară, tratament anticonvulsivant, sfat genetic.

• *Agenezia vermisului cerebelos* – este o anomalie congenitală cu agenezie parțială sau totală a vermisului: forme familiale agenezii parțiale – dominant.

Agenezia parțială (autosomală sau X-linkată) are de obicei simptome cu caracter neprogresiv (ataxie moderată sau severă, nistagmus).

Agenezia totală (autosomal recesivă) evoluează cu hipotonie generalizată, retard motor, sindrom cerebelos. Alte manifestări: retard psihic, microcefalie, tulburări de ritm respirator (alternanță de hiperpnee și apnee). Alte malformații congenitale asociate: Dandy-Walker, agenezia de corp calos.

Examinarea prin ETF/CT/RMN evidențiază agenezia parțială sau totală a vermisului, dilatația cisternei magnum,

Nu există la ora actuală decât tratament de susținere.

• *Acondroplazia*: se poate uneori asocia cu H.C. secundară obstrucției la nivelul găurii occipitale (stenozate) sau deformării fosei posterioare.

2. ***H.C. posthemoragică.*** Dintre hemoragiile intracraniene caracteristice perioadei neo-natale, cele mai frecvent asociate cu H.C. secundare sunt hemoragiile intraventriculare și intracerebrale, mult mai rar cele subarahnoidiene și subdurale.

• *Hemoragia intraventriculară*:

- apare la peste 50% din prematurii cu greutate la naștere sub 1 500 g, prin sângerări la nivelul matricei germinale asociată cu ruptura de ventriculi (80% din cazuri);
- principalii factori favorizanți sunt reprezentați de prematuritate, detresa respiratorie, acidoza metabolică, hipercapnia, tulburările de coagulare;
- manifestările clinice depind de gravitatea hemoragiei. Acestea variază de la semne minore (60% dintre nou-născuți sunt asimptomatici sau prezintă discrete modificări neurologice: nistagmus lent, modificări de tonus la membrele inferioare), la semne de agravare instalate intermitent pe perioada câtorva zile (apnee, bradicardie, convulsii), până la semne neurologice majore (comă, convulsii), șoc, anemie. Această ultimă situație este rară și de obicei asociată complicațiilor infecțioase sau metabolice neo-natale;
- E.T.F. reprezintă metoda de elecție atât pentru stabilirea diagnosticului, cât și pentru urmărirea evoluției procesului hemoragic. Pe baza datelor ultrasonografice, hemoragiile se pot clasifica în:
  - forme ușoare: hemoragia localizat în regiunea matricei germinale;
  - forme moderate: hemoragia este extinsă și la ventriculii cerebrali;
  - forme severe: hemoragia este extinsă și la ventriculii cerebrali;
  - forme severe: hemoragia extinsă și la nivelul parenchimului;
  - complicațiile sunt reprezentate de:
    - dilatațiile ventriculare posthemoragice (H.C. apare la peste 40% din nou-născuții cu hemoragii intraventriculare);
    - porencefalia.

• *Hemoragia intracerebrală*: este în 80% din cazuri rezultatul extinderii parenchimatoase a hemoragiilor intraventriculare sau sângerării produse de ariile de ischemie periventriculare. Diagnosticul se stabilește prin E.T.F. și prin examenul C.T. cerebral.

3. **Porencefalia**: caracterizată prin prezența de cavități chistice în una sau în ambele emisfere, cavități ce pot sau nu comunica cu ventriculii laterali.

Anomalia poate fi congenitală (leziuni hipoxic-ischemice antenatale ce generează H.C.) sau dobândită secundar hemoragiilor intracerebrale (parenchimatoase), meningitei sau atrofiei cerebrale.

Diagnosticul se stabilește prin E.T.F. și/sau examen C.T. cerebral.

Sindromul porencefaliei extensive, rar întâlnit, se caracterizează prin creșterea progresivă a cavităților și necesită șunt ventriculo-peritoneal.

4. **Hidranencefalia**: se caracterizează prin înlocuirea aproape în totalitate a emisferelor cerebrale printr-un sac lichidian ca urmare a acțiunii precoce în viața intrauterină a unor variați factori agresivi. Procesul poate fi asociat unei porencefalii bilaterale sau unei masive encefalomalacii ce reduce substanța cerebrală la un strat extrem de subțire.

Diagnosticul este posibil prin E.T.F., transiluminare și prin examen C.T. cerebral.

Prognosticul este foarte rezervat, decesul producându-se în primele luni de viață.

5. H.C. postinfecțioasă:

• Cauza cea mai frecventă este meningita bacteriană care poate determina un proces de fibroză a meningelui de la bază cu tulburări secundare ale circulației L.C.R. urmat de apariția H.C. Se suspectează la nou-născutul sau sugarul la care ritmul de creștere al P.C. este accelerat, și în ale cărui antecedente se constată o meningită în perioada neo-natală (streptococ, E. coli, listeria) sau în perioada de sugar (meningococ, penumococ, H. influenzae). Diagnosticul este sugerat prin E.T.F. și confirmat de examenul C.T.

• Infestările parazitare (toxoplasmoza) sunt suspectate pe baza virajului serologiei pentur toxoplasmă în cursul sarcinii, prezenței leziunilor de corioretinită la examenul F.O., calcificărilor intracraniene evidențiate radiologic sau E.T.F. Diagnosticul se stabilește prin evidențierea dilatațiilor

ventriculilor laterali şi ale ventriculului III, produse de stenoza apeductului Sylvius (E.T.F. şi C.T.) şi este confirmat serologic.

Tabelul 1. Cauze H.C. în funcţie de vârstă şi frecvenţă

Copii 0-2 ani	Copii > 2 ani
Malformaţii	Tumori de fosă posterioară
Hemoragii	Tumori medulare
Infecţii	Arahnoidite bazilare (meningită TBC)
Tumori, chiste meningeale	Idiopatic

Principii de tratament

Datorită etiologiei foarte variate, tratamentul H.C. trebuie adaptat fiecărui caz în parte.

1. Tratamentul medical este indicat în următoarele situaţii:
   - H.C. cu evoluţie lentă sau moderată;
   - la prematurii cu H.C. posthemoragică;
   - când indicaţia de intervenţie chirurgicală există însă intervenţia trebuie temporizată;

Mijloacele medicamentoase utilizate pentru reducerea presiunii L.R.C. sunt reprezentate de:

- acetazolamidă în doză de 50-70 mg/24 ore sau
- furosemid 1 mg/kg/zi, sau
- izosorbid soluţie 50%, în doză de 8-12 mg/kg/24 ore, în 4 prize, p.o. sau pe sondă nazo-gastrică, până la obţinerea unui rezultat favorabil sau până la intervenţia chirurgicală.

2. Tratamentul chirurgical:

Are drept scop principal rezolvarea cauzelor determinante ale H.C.

Când intervenţia chirurgicală nu poate realiza acest deziderat, se indică instalarea unui sistem de drenaj al L.C.R. (şunt).

Tehnicile de şuntare:

- folosesc instalarea unor sisteme de şuntare[1] între ventriculii laterali şi atriu sau între ventriculii laterali şi peritoneu sau pleură;
- şunturile cu drenaj peritoneal prezintă mai multe avantaje: instalarea mai uşoară, frecvenţa mai redusă a complicaţiilor, mortalitatea mai scăzută, necesitatea revizuirii mai puţin frecvente comparativ cu cele atriale;
- complicaţiile şunturilor:
  - sindrom de H.I.C. instalat brusc prin blocaj sau prin alte anomalii de funcţionare ale şuntului;

[1] Sistemele de şuntare cuprind diferite tipuri de tubulaturi dotate cu valve cu deschidere la presiune joasă, medie sau înaltă.

  - infecţii – frecvent stafilococice (meningite, ventriculite, septicemii);
  - nefrita de şunt;
  - hematomul subdural produs prin colapsul brusc realizat la nivelul ventriculilor măriţi;
  - dezechilibrele hidro-electrolitice;
  - trombozele sau tromboflebitele V.C.I.;
  - crizele epileptice (de trei ori mai frecvente la bolnavii ce prezintă şunturi).

3. Tratamentul dilataţiilor ventriculare posthemoragie intracraniană neonatală. Demonstrarea prin intermediul E.T.F. sau C.T. a prezenţei dilataţiilor ventriculare apărute după o hemoragie intracraniană impune măsuri terapeutice adecvate tipului de obstrucţie.

Se practică P.L. în scop diagnostic, pentru a stabili:

- caracterul comunicant (când prin P.L. se pot obţine cel puţin 5 ml de L.C.R.) sau necomunicant al dilataţiilor ventriculare;
- cantitatea de sânge şi conţinutul proteic al L.C.R.;
- valorile presiunii L.C.R.

Caracterul comunicant şi presiunea mare a L.C.R. (> 15 cm H_2O);

- impune tratament medical cu acetazolamidă şi furosemid;
- în peste 50% din cazuri se realizează reducerea presiunii şi stabilizarea dimensiunilor ventriculare;
- în caz de eşec (ventriculomegalie progresivă) se vor practica P.L. repetate pe o perioadă de 1 lună;
- ulterior, se va putea pune în discuţie instalarea şuntului ventriculo-peritoneal (contraindicat în prima lună de viaţă datorită riscului crescut de blocaj al şuntului).

Caracterul necomunicant: presupune practicarea de puncţii ventriculare şi eventual intervenţie neuro-chirurgicală după stabilirea diagnosticului de sediu al obstrucţiei.

Prognostic

Depinde în mare măsură de cauza şi gravitatea H.C., dar şi de complicaţiile apărute în evoluţie.

În cazurile în care se folosesc tehnici de şuntare, prognosticul pe termen lung este în mare măsură influenţat de apariţia complicaţiilor şunturilor.

Bibliografie selectivă

1. AICARDI J. – *Diseases of the nervous system in Childhood*, II[nd] edition, Mac Keith Press, 1998.
2. AUJARD Y., BOURILLIONA., GAUDELUS J. – *Pédiatrie*, Ed. Marketing/Ellipses, 1989.
3. BRET E.M. – *Paediatric Neurology*, III[nd] edition, Churchill Livingstone, 1997.

4. CONNOR M.A., FERGUSON-SMITH – *Essential medical Genetics*, III[rd] edition, Oxford Blackwell Scientific Publications, p. 133-134. 1993.
5. DONN S.M. – *The Michigan manual – A Guide to neonatal Intensive Care*, II[nd], edition, Futura Publishing Company., Inc N.Y., 1997.
6. LEVENE M.I., TUDEHOPE D., THEARLE J. – *Essential of neonatal medicine*, Oxford Blackwell Scientific Publications, 1992.
7. JUDY D. MORROW, KRISTINE KELSEY – *Folic Acid for prevention of neural tube defects: Pediatric Anticipatory Guidance*, J. of Pediatr. Health Care martie/aprilie 1998, vol. 12 2.
8. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D., STAMATE M. – *Neurologie pediatrică* – Curs de pediatrie, IMF Bucureşti, 1981.
9. SOMMER B. – *Pädiatrische Ultraschalldiagnostik in der Praxis*, Walter de Gruyter Berlin – New York, 1991.
10. SWAIMAN K.F. – *Pediatric neurology – Principles and practice*, II[nd] edition, Mosby, 1994.

11.8. ABCESUL CEREBRAL (D. Craiu)

Definiţie

Abcesul cerebral (AC) reprezintă un proces infecţios ce generează o colecţie purulentă încapsulată la nivelul sistemului nervos central. Microorganismele implicate în producerea AC invadează parenchimul cerebral de obicei prin contiguitate, de la un proces infecţios de vecinătate (otită supurată, sinuzită, mastoidită) [1], prin invazie directă (în traumatisme cerebrale cu soluţie de continuitate, plăgi penetrante la nivelul neuro-craniului, postoperator, în cazul operaţiilor neurochirurgicale, în meningite purulente la nou-născut) sau diseminare hematogenă de la un focar îndepărtat, în special la bolnavii cu imunodeficienţă (fibroză chistică, infecţie HIV, imunodeficienţe ereditare etc.) şi la cei cu policitemie importantă (copiii cu cardiopatii congenitale cianogene [2]).

AC este mai frecvent descris la băieţi şi are cea mai mare incidenţă la sugar şi preşcolar.

Indiferent de calea pe care ajung microorganismele patogene în SNC, la locul de „însămânţare" apare o zonă de ischemie focală, care va genera necroză neuronală. Această zonă este un excelent mediu de dezvoltare a germenilor şi abcesul se formează, pe durata a câteva săptămâni, evoluând în 4 stadii de maturare [3]:

- iniţial, materialul embolic septic se fixează într-o arteriolă – corespunde zilelor 1-3 de debut = *cerebrită precoce*;
- apoi apare o zonă de necroză supurativă, care creşte progresiv (pe CT şi RMN, zona apare ca o regiune hipodensă şi noncaptantă) – corespunde zilelor 4-9 de la debut = *cerebrită tardivă* sau *constituită*;

- ulterior, zona începe să se încapsuleze, prin proliferare de celule gliale -ţesutul cerebral înconjurător are aspect de edem masiv (pe CT şi RMN apare aspect de hipersemnal cu aspect inelar – „ring-enhancement area" – cu hipodensiate centrală şi cu edem periferic important) – corespunde zilelor 10-13 de la debut = *încapsulare precoce*;
- zona periferică se constituie foarte clar începând din ziua a 14-a) *încapsulare tardivă*. Suprimarea tratamentului cu steroizi facilitează vizualizarea inelului periferic [4].

Două treimi din AC sunt unice, iar o treime sunt multiple. Uneori, aspectul imagistic este de nodul dens.

Etiologie

Studii recente [1] citează drept cel mai frecvent germene implicat în producerea abcesului cerebral (~ 50% din cazuri) *Streptococcus milleri*. Alte studii mai vechi [6] citează ca agenţi etiologici frecvent întâlniţi cocii gram-pozitivi (*Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Staphilococcus aureus*, alţi streptococi de grup A). Alţi agenţi patogeni sunt: bacteriile anaerobe (*Bacteroides spp, Actinomices spp*) şi gram-negativi (*E. coli, Haemophillus influenzae* şi *H. paraphrophillus, Pseudomonas aeruginosa, Proteus spp*). Unele AC pot fi produse de fungi sau paraziţi, în special la imunodeprimaţi.

Aspecte clinice

Din punct de vedere clinic, un AC poate să prezinte la debut fenomene de HIC (ca un proces expansiv intracranian) sau semne de lateralitate (ca o leziune focală) etc. Cei mai mulţi copii au la debut cefalee şi febră persistentă. Mulţi bolnavi acuză dureri în regiunea nucală. Aproape toţi copiii au convulsii focale sau generalizate. De obicei, încep drept convulsii focale şi se generalizează secundar. Pe partea convulsiilor focale, copilul dezvoltă o hemipareză ce se accentuează progresiv. Alte tablouri clinice de la debutul unui AC mimează diverse afecţiuni ale SNC:

1. Un AC poate produce fenomene „de masă" (*debut pseudotumoral*). AC trebuie luat în diagnosticul diferenţial al oricărei formaţiuni expansive intracraniene, datorită prognosticului mult mai bun al acestuia. În 60-80% din cazurile de AC diagnosticat cu certitudine poate fi identificată o sursă de infecţie (abces de vecinătate sau la distanţă, endocardită, infecţii pulmonare, otită, mastoidită, sinuzită).

2. *Debut ca meningită cu lichid clar* (non-purulentă). Rareori, un AC poate produce pleiocitoză LCR, cu valori între 20-500/mm^3, glicorahie normală şi proteinorahie crescută, astfel încât să mimeze o meningită cu lichid clar. În afară de modificările LCR, bolnavul prezintă şi semne de HIC şi semne de lateralitate.

3. *Debut cu febră şi hemipareză* la un copil cu MCC cianogenă. În faţa acestui tablou clinic trebuie suspectat un AC până la proba contrarie.

Uneori, o tromboză cerebrală la aceşti copii cu MCC şi policitemie poate produce un tablou clinic similar.

4. *Debut cu hemipareză şi meningită purulentă.* Ruperea unui AC poate produce asocierea de semne de lateralitate cu cele ale unei meningite purulente. În aceste cazuri, evoluţia este extrem de gravă, cu deces rapid, în cazul întârzierii tratamentului adecvat.

5. *Debut brusc cu febră şi convulsii* după manevre instrumentale. A fost descrisă apariţia AC după unele proceduri instrumentale în afara SNC: dilatare esofagiană pentru stricturi post-caustice [5] etc.

Investigaţii

Actualmente, metoda de elecţie în diagnosticul unui AC este examenul CT nativ şi cu contrast. Această metodă a înlocuit tehnicile folosite anterior: pneumencefalograma, arteriografia cerebrală şi scintigrafia cerebrală. Ar putea fi utilă şi explorarea RMN, dar costurile crescute şi dificultatea accesului de urgenţă la acest mijloc imagistic în România o plasează în plan secund. EEG-ul are utilitate redusă în stabilirea cu precizie a diagnosticului; există cazuri de AC cu localizare profundă, în care traseele EEG sunt normale.

Unii autori afirmă ca cel mai fidel marker al inflamaţiei cerebrale este „banala" VSH [1].

Tratament

O dată cu introducerea CT-ului în explorarea AC, explorarea chirurgicală de rutină a devenit inutilă. Ar trebui excizat de urgenţă un AC la nivelul căruia apar imagini gazoase [7].

Tratamentul etiologic nu este posibil în multe cazuri. De aceea, se recomandă, dacă nu a fost izolat un germene, administrarea empirică de cefalosporină de generaţia a III-a + metronidazol +/ – doze mari de Penicilină. În cazul în care suspectăm ca agent patogen *Stafilococcus aureus* sau *Streptococcus pneumoniae* se va utiliza vancomicina.

În cazul unui AC cu HIC, problema ce necesită o atenţie specială este menţinerea unei căi aeriene permeabile. De aceea, este recomandat ca toţi copiii cu AC care devin comatoşi sau care au tulburări de ritm respirator să fie intubaţi. Pacientul va fi plasat cu capul în poziţie uşor ridicată, la 30-40° faţă de planul patului. În cazurile de HIC severă care nu poate fi controlată farmacologic, se încearcă hiperventilaţie, menţinând pCO_2 la valori *moderat* scăzute: 30-35 mmHg. Va fi evitată hiperventilaţia agresivă cu valori ale pCO_2 sub 30 mmHg, deoarece s-ar putea produce scăderea fluxului sanguin cerebra cu ischemie secundară şi alterarea semnificativă a prognosticului.

Manitolul, în doză de 0,25-1 g/kg/doză, la 4-6 ore interval, este folosit ca primă alegere pentru a diminua presiunea intracraniană crescută. Se folosesc şi glucocorticoizii pentru a controla edemul cerebral de la periferia abcesului, de exemplu dexametazona (vezi capitolul Edemul cerebral acut).

Pacienţii cu accese convulsive subintrante vor primi anticonvulsivante *pe cale i.v.*: fenobarbital i.v., fenitoin i.v., diazepam i.v. (vezi capitolul Status epilepticus).

Evoluţia sub tratament complex, cu antibiotice, manitol, corticoizi şi, eventual, drenaj neuro-chirurgical, este favorabilă. Sechelele sunt dependente de localizare şi de gradul de extensie al AC.

Mortalitatea citată variază de la 7 la 50%, valorile medii din literatură fiind 31-40% [1,6].

Bibliografie selectivă

1. BOYARSKY I., TSOU T.J. et al. – *An 18 month old whith recurrent otitis media, Ped* Emerg Care, 16(2): 124-8, 2000.
2. KAGAWA M., TAKESHITA M. et al. – *Brain abscess in congenital cyanotic heart disease*. J. Neurosurg, 58: 913-7, 1983.
3. BRITT R.H., ENZMANN D.R. – *Clinical stages of human brain abscess on serial CT scans after contrast infusion*, J. Neurosurg, 59: 972-89, 1983.
4. WHELAN M.A., HILAL S.K. – *Computed tomography as a guide in the diagnosis and follow-up of brain abscesses*. Radiology, 135:663-71, 1980.
5. LEAHY W.R., TOYKA. K.V. et al. – *Cerebral abscess in children secondary to esophageal dilatation*. Pediatrics, 59; 300-1, 1977.
6. NIELSEN H., GYLDENSTED C. et al. – *Cerebral abscess: aetiology and pathogenesis, symptoms, diagnosis and treatment*, Acta neurol Scand, 65:609-22, 1982.
7. YOUNG R.F., FRAZEE J.: *Gas within intracranial abscess cavities: An indication for surgical excision*. Ann Neurol. 16:35-9, 1984.

11.9. SINDROAME NEUROCUTANATE (D. Craiu)

Generalităţi

Sindroamele neurocutanate se produc prin afectarea dezvoltării structurilor cu origine comună ectodermală (sistemul nervos central şi periferic, ochiul, pielea).

Ele sunt de mare importanţă pentru pediatru deoarece stigmatele cutanate sunt prezente adesea la vârstă mică, chiar la naştere, permiţând punerea diagnosticului înaintea apariţiei simptomelor neurologice.

Afectarea dezvoltării ţesutului nervos, care variază de la un sindrom la altul, are loc probabil între săptămânile 8-24 de gestaţie, care este o perioadă de proliferare şi migrare celulară foarte activă. De aceea, în sindroamele neurocutanate sunt frecvente defectele de migrare neuronală şi pot fi întâlnite modificări corticale focale sau malformaţii ale sistemului nervos central.

Dintre sindroamele neurocutanate determinate genetic, unele sunt transmise autosomal dominant, dar pot apărea şi ca mutaţii de novo şi în unele dintre ele, expresivitatea este foarte variabilă. De aceea, rudele unui copil afectat pot prezenta numai aspectele cutanate ale bolii. Se pot întâlni şi alte modalităţi de transmitere: autosomal recesiv, X-linkat sau mozaicism cromozomial.

Există numeroase sindroame neurocutanate (tabelul 1), dintre care vor fi discutate pe larg numai trei, mai frecvent întâlnite în practica pediatrică neurologică şi neurochirurgicală: scleroza tuberoasă, neurofibromatoza şi sindromul Sturge-Weber.

Tabelul 1. Clasificarea sindroamelor neurocutanate

1. Scleroza tuberoasă
2. Neurofibromatoza
3. Angiomatoze cutanate însoţite de anomalii ale SNC
   a. Sindromul Sturge-Webber (angiomatoza encefalo-trigeminală)
   b. Hemangioame dermatomerice şi malformaţii vasculare spinale +/– hipertrofia membrelor ca în sindromul Klippel-Trenaunay-Weber
   c. Sindromul nevului sebaceu linear
   d. Teleangiectazia familială (boala Osler-Rendu-Weber)
   e. Sindromul Hippel-Lindau (hemangioblastom de cerebel şi retină)
   f. Ataxia – teleangiectazia (boala Louis-Bar)
   g. Angiokeratoza difuză (boala Fabry)
4. Sindromul nevului bazo-celular
5. Ihtioza congenitală, hipogonadism şi retard mental
6. Xeroderma pigmentosum
7. Sindromul Sjögren-Larssen
8. Polikiloderma congenitale (Sindrom Rothmund-Thompson)
9. Incontinentia pigmenti (Sindromul Bloch-Sulzberger)
10. Hipoplazia dermală focală
11. Altele (rare)
    a. Melanoză neurocutanată
    b. Boala melano-lisosomală neuroectodermală cu retard mental
    c. Progeria
    d. Sindrom Cockayne

SCLEROZA TUBEROASĂ (ST) (boala Bourneville)

Definiţie

Scleroza tuberoasă este un sindrom neurocutanat transmis autosomal dominant, cu penetranţă variabilă, ce afectează diverse aparate [illegible] şi o expresie clinică variabilă, caracterizată în principal

prin: pete acromice, angiofibroame dispuse „în fluture" pe nas şi pometi, diverse tipuri de convulsii, calcificări intracerebrale.

Genetica

În mod clasic, transmiterea bolii se face *autosomal dominant*, dar studii recente au demonstrat că 86% din cazuri sunt *mutaţii de novo*, deoarece părinţii nu prezintă elementele clinice ale bolii. Studii de linkaj genetic au evidenţiat gena pentru ST (Fryer, colab, 1987): TSC1 pe cromozomul 9q32-34. Kandt şi colab., 1992, au identificat un locus situat pe gena rinichiului polichistic tip I (PKDI), pe cromozomul 16p13, pe care au denumit-o TSC2 şi care pare a fi o genă supresoare tumorală. Expresia fenotipică a celor două modificări genomice este identică.

Pentru sfatul genetic este necesară examinarea atentă a ambilor părinţi: piele, examinarea fundului de ochi pentru facoame, radiografie craniană sau tomografie computerizată pentru calcificări intracerebrale.

Aspectul clinic

Depinde de vârsta pacientului, organele afectate şi severitatea afectării.

1. La nivel *cutanat* se descriu:

- *Pete acromice* care sunt macule hipopigmentate ce apar de la naştere sau imediat după (cele mai precoce leziuni cutanate), au dimensiuni variind de la câţiva milimetri la câţiva centimetri şi sunt dispuse în special pe trunchi şi membre, dar se pot întâlni rar şi pe faţă; sunt leziuni diagnostice. Dimensiunile şi numărul lor cresc o dată cu vârsta. Diagnosticul diferenţial se face cu vitiligo, cu care este adesea confundat.
- *Adenoma sebaceum* este reprezentată de mici papule eritematoase dispuse „în fluture" pe nas şi pometii obrajilor. Apare târziu, spre vârsta de 4 ani. Leziunile cresc în număr şi dimensiuni o dată cu vârsta. Anatomopatologic, leziunile sunt *angiofibroame*.
- *Pielea shagreen* (piele de porc) este o zonă de piele reliefată, rugoasă, neregulată, situată de obicei lombosacrat sau fesier, uneori hiperpigmentată şi/sau acoperită de pilozitate.
- *Tumorile Koenen* sunt fibroame sub- sau periunghiale, prezente la aproximativ 20% dintre pacienţi, rare la copii, apar de obicei în timpul adolescenţei, afectând cu frecvenţă mai mare degetele de la picioare decât cele de la mână.
- *Alte leziuni*: pete café au lait; fibroame; angioame; fibroame sau papiloame orale (care apar la aproximativ 10% din pacienţi şi sunt situate de obicei în partea anterioară a gingiei); defectele de smalţ dentar.

2. La nivelul *sistemului nervos central* se descriu *tuberculi corticali* şi *noduli periventriculari* care pot creşte, se pot calcifica sau se pot maligniza, producând manifestările neurologice din scleroza tuberoasă. Tumorile cerebrale congenitale, nodulii şi tuberculii pot fi prezenţi încă din perioada fetală.

• *Convulsiile* sunt cel mai frecvent simptom şi, deşi pot apărea în orice moment după naştere, debutează cu maximum de frecvenţă sub vârsta de 1 an ca *spasme infantile* sau *convulsii,* ocazional putând şi coexista. În ciuda tratamentului corect condus, ele se transformă în alte tipuri de convulsii generalizate, incluzând episoade tonice, clonice, mioclonici şi akinetice. De obicei, convulsiile recurente sunt rebele la tratament.

• Blocarea unui foramen Monro sau a apeductului lui Sylvius de către un nodul poate determina fenomene de hipertensiune intracraniană datorită hidrocefaliei.

• *Afecţiuni psihiatrice*. Copiii cu ST pot prezenta: comportament psihotic, hiperkinezie, agresivitate, aspecte autiste.

• *Dezvoltarea psihică* variază foarte mult printre pacienţii cu ST şi, deşi retardul mental este o caracteristică a bolii, jumătate dintre pacienţii diagnosticaţi prin alte semne clinice decât cele neurologice au o inteligenţă normală.

Afectarea altor organe şi sisteme:

• La nivelul *ochiului* se poate depista la 20% dintre pacienţi, prin examinarea fundului de ochi, *facom retinian*, leziune de obicei asimptomatică. Acest tip de leziune poate apărea chiar de la câteva luni de viaţă; frecvenţa lor creşte cu vârsta.

• La nivelul *cordului* se pot diagnostica prin echocardiografie *rabdomioame cardiace* la aproximativ jumătate dintre pacienţi (au fost descoperite chiar şi la făt). Acestea diminuă şi chiar dispar cu vârsta (documentat prin echografii seriate). Cel mai important impact clinic al tumorii este în perioada perinatală şi neonatală, când pot apărea: hidrops fetalis, insuficienţă cardiacă, sufluri, aritmii şi sindrom Wolf-Parkinson-White.

• *Rinichiul* pare cel mai frecvent afectat organ în ST (la 50-60% dintre pacienţi). *Boala polichistică* a rinichiului este frecventă şi trebuie întotdeauna să ridice suspiciunea de ST. De asemenea, pot fi întâlnite *adenoame, mioame, lipoame, fibroame, angioame, teratoame*. Aceste anomalii renale sunt frecvent asimptomatice, dar pot deveni simptomatice datorită creşterii dimensiunilor rinichiului şi complicaţiilor ce decurg din aceasta (hipertensiune, insuficienţă renală, malignizare). Tumorile renale pot fi diagnosticate prin echografie, CT sau RMN.

• Modificările *pulmonare* se caracterizează prin *infiltrat reticular fin* şi *modificări multichistice*. Aceate modificări se pot manifesta clinic prin dispnee, hemoptizie sau pneumotorax spontan. Apar la mai puţin de 1% dintre pacienţii cu ST.

• *Tiroida, ficatul, suprarenalele*, pot fi sediul unor *hamartoame*.

• Modificările *osoase* includ *scleroză* difuză şi *distrucţie osoasă,* şi pot fi întâlnite în oasele late, cum ar fi coastele, în timp ce oasele mâinii

şi piciorului pot prezenta *leziuni chistice*, în special la nivelul metatarsului şi poate fi observată *apoziţie periostală*.

Imagistică

Tomografia computerizată cerebrală este foarte importantă pentru confirmarea diagnosticului de scleroză tuberoasă, demonstrând unul sau mai mulţi *noduli calcificaţi periventriculari* (nodulii subependimari). Calcificările periventriculare nu sunt specifice pentru ST, putând fi întâlnite şi în toxoplasmoză, boala incluziilor citomegalice, boala Fahr. Substanţa albă în leziunile cerebrale este fie calcificată, fie hipodensă, modificări întâlnite la aproximativ jumătate dintre pacienţi. Unii autori citează şi calcificări cerebrale.

RMN cerebral evidenţiază leziunile nodulare subependimare, care încă nu sunt calcificate, şi alterarea citoarhitectonicii ceberable. Leziunile calcificate mari se pot vedea pe imaginile T2 ca lipsă de semnal; calcificările mici sunt mai bine vizualizate pe CT.

Echografia cardiacă şi renală pune în evidenţă leziunile respective.

Abordare, tratament

Convulsiile trebuie tratate în clinici specializate de neurologie pediatrică, prin administrarea medicamentelor antiepileptice adecvate.

Ocazional, dacă leziunile cutanate sunt iritate continuu sau supuse la traumă, pot fi înlăturate chirurgical sau tratate dermatologic.

Dacă o leziune cerebrală se măreşte şi determină HIC, este necesară intervenţia neurochirurgicală.

O dată diagnosticul stabilit, este necesar sfatul genetic pentru ceilalţi membri ai familiei.

NEUROFIBROMATOZA (BOALA VON RECKLINGHAUSEN)

Definţie

Neurofibromatoza (NF) este o boală genetică transmisă autosomal dominant, caracterizată printr-o mare variabilitate a expresiei clinice, manifestările principale ale bolii fiind pete cutanate hiperpigmentate şi tumori multiple având ca punct de plecare celulele sistemului nervos central şi periferic, datorate disgeneziei ectodermului periferic.

Se crede că neurofibromatoza este o anomalie de dezvoltare a celulelor crestei neurale, o neurocristopatie, care afectează migrarea şi localizarea celulelor crestei neurale. Factorii de creştere ai nervilor au rol în diferenţierea celulelor crestei neurale. Se pare că ei joacă un rol important în patogenia NF, dar aceasta nu este încă cunoscut.

Clasificare

Sunt recunoscute două tipuri distincte de NF:

- NF-1 (tipul periferic), afectând 1:4 000 persoane, include pacienţi cu macule hiperpigmentate multiple (pete café au lati) şi neurofibroame periferice;
- NF-2 (tipul central), care apare în 1:50 000 cazuri, se caracterizează prin neurinoame de nerv acustic şi alte tumori intracraniene şi/ sau intraspinale;

– unii autori descriu în plus NF tipul S (NF segmentală), cu manifestări cutanate aparținând tipului NF-1, dar cu distribuție exclusiv segmentară (poate fi afectat orice dermatom).

Criterii diagnostice pentru NF-1:
(pentru diagnostic sunt necesare 2 criterii):
– ≥ 6 macule café au lait având dimensiuni peste 5 mm la copii prepubertari şi peste 15 mm la adulți;
– ≥ 2 neurofibroame de orice tip sau un neurinom plexiform situate în regiuni diferite ale corpului;
– pistrui în zona axilară sau inghinală;
– gliop optic;
– ≥ 2 noduli Lish (hamartoame iriene);
– o leziune osoasă distinctivă, de exemplu displazie sfenoidală sau subțierea cortexului oaselor lungi cu sau fără pseudoartroză;
– o rudă gradul I (părinte, frate sau copil) cu NF-1 ce întruneşte criteriile de mai sus.

În NF 1 se mai pot întâlni: glaucom, tumori intraspinale, scolioză.

Criterii diagnostice pentru NF-2:
– mase bilaterale la nivelul nervului VIII, diagnosticate cu CT sau RMN;
– o rudă de gradul I cu NF-2 fie cu masă unilaterală de nerv VIII, fie cu două din următoarele: neurofibrom, meningiom, gliom, schwannom şi opacitate subcapsulară posterioară lenticulară juvenilă.

Genetica

Gena pentru NF-1 este situată lângă centromerul cromozomului 17. NF-2 este transmisă de o genă situată pe cromozomul 22.

Tratament

Tratamentul este simptomatic. Neurofibroamele de pe traiectul nervilor periferici sunt în general leziuni asimptomatice şi nu este nevoie să fie înlăturate decât dacă se transformă malign în urma repetatelor iritații şi traumatisme. Unele neurinoame plexiforme pot fi înlăturate chirurgical pentru motive cosmetice. Tumorile intracraniene sunt tratate prin metode neurochirurgicale, iradiere, chimioterapie. Tratamentul glioamelor optice ale copilului este controversat încă. Deoarece aceste tumori sunt de obicei hamartoame, de natură benignă, se recomandă urmărirea tumorii, cuantificarea funcției vizuale, decât operația imediată, iradierea sau ambele. Crizele comițiale se tratează cu medicamente antiepileptice. Pentru scolioză se va face tratament ortopedic.

SINDROMUL STURGE-WEBER
(Angiomatoza encefalofacială sau encefalotrigeminală)

Definiție

Sindromul Sturge-Weber (SSW) este o afecțiune rară, de obicei sporadică, ce afectează ambele sexe şi toate rasele, care *asociază*

angiom facial în teritoriul trigeminal şi *angiom leptomeningeal* homolateral şi care se manifestă prin convulsii şi pareză în hemicorpul contralateral angiomului, iar pe radiografia craniană sau pe tomografia computerizată cerebrală se evidențiază calcificări în formă de „şină de tren" sau de „elemente de calorifer".

Manifestări clinice

1. *Angiomul cutanat* este un nev plat, roşu (ca vinul de Porto), este congenital şi permite diagnosticarea afecțiunii de la naştere. Afectează fața într-o distribuție corespunzând parțial primei şi celei de-a doua diviziuni a nervului trigemen. Este de obicei unilateral, dar destul de frecvent apare bilateral (în 1/3 din cazuri în unele statistici). Ocazional pe trunchi, membre şi față există nevi sub formă de flacără şi, rareori, există o suprapunere cu sindromul Klippel Trenaunay. Foarte rar apar cazuri cu aspecte tipice radiologice şi neurologice ale sindromului, dar fără nev facial („sindrom Sturge Weber fără nev") care au manifestări clinice mai blânde decât cazurile clasice. Gobbi şi colab. (1992) au sugerat că asemenea cazuri pot prezenta boală celiacă, epilepsie şi calcificări cerebrale.

2. *Angiomul leptomeningeal (pial)* este limitat la pia mater, este extracerebral, la suprafața cortexului şi conține venule dilatate care pot forma câteva straturi în spațiul subarahnoidian, dar care nu pătrund în creier decât foarte rar. Angiomul poate fi localizat oriunde în S.N.C., dar este întâlnit cel mai frecvent în lobul occipital, de obicei unilateral, dar nu este exclusă afectarea bilaterală. Țesutul cerebral subiacent angiomului leptomeningeal suferă datorită hipoxiei şi se produce necroză corticală cu distribuție laminară; la acest nivel se depun în timp săruri de calciu, mecanism prin care apar calcificări corticale superficiale ce urmează conturul circumvoluțiilor „în şină de tren" (radiologic). Angiomul pial este responsabil de severitatea bolii.

3. *Aspectele neurologice* sunt de obicei contralateral nevului şi/sau generalizate. Aspectele neurologice principale sunt acelea comune tuturor anomaliilor cerebrale cu debut precoce – convulsii, retard în dezvoltare şi semne neurologice de focar (paralizie cerebrală în forma hemiplegiei spastice).

4. *Aspecte oftalmologice*: *glaucomul* se dezvoltă în primul an de viață şi se datorează angiomului coroidian. *Hemangiomul episcleral* este întâlnit la toți pacienții cu glaucom şi SSW studiați de Phelbs în 1978. *Hemianopsia omonimă* este foarte frecventă, adesea nediagnosticată. *Retinită pigmentară* se poate asocia cu SSW (Berkow, 1966).

Diagnostic

Diagnosticul trebuie suspectat pe baza aspectului clinic (hemangiom facial, crize epileptice focale contralaterale, uneori semne neurologice de focar).

EEG poate ajuta la punerea diagnosticului, deoarece evidențiază scăderea amplitudinii traseului de fond sau anomalii paroxistice sau ambele în regiunea corticală afectată de hemangiomul leptomeningeal.

Radiografia simplă de craniu poate evidenția calcificările tipice în formă de „șină de cale ferată" sau de „elemente de calorifer", cel mai frecvent în regiunile parieto-occipitale.

Tomografia computerizată cerebrală este un instrument mult mai sensibil decât radiografia simplă în ceea ce privește detectarea calcificărilor cerebrale, pe care le poate evidenția și la vârsta de sugar, sau chiar la nou-născuți.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) poate pune diagnosticul la pacienți la care CT cerebral nu evidențiază hemangiomul, dar nu se pot vedea calcificările, decât dacă au dimensiuni mari.

PET (positron emission tomography) și SPECT (single-photon emission tomography) ajută la depistarea angioamelor latente, evidențiind o zonă de hipometabolism în zona angiomului pial.

Tratamentul

Vizează *controlarea crizelor* cu medicamente antiepileptice (în clinici de neurologie pediatrică). Se poate indica tratamentul chirurgical în cazul crizelor care nu pot fi controlate (lobectomie sau chiar hemisferectomie, calosotomie). Se poate face tratamentul hemangiomului facial, cu laser terapie, sau, tratament îndelungat corticoterapic (Prednison, 1 mg/kg) cu rezultate favorabile.

Bibliografie selectivă

1. AICARDI J. – *Diseases of the Nervous System in Childhood*, 2nd edition, Mac Keith Press, 1998.
2. BRET E.M. – *Paediatric Neurology*, 3rd edition, Churchill Livingstone, 1997.
3. FENICHEL G.M. – *Clinical Pediatric Neurology – A signs and Symptoms Approach*, Second Edition, W.B. Saunders Company, 1996.
4. MENKES J.H. – *Textbook of Child Neurology*, Fourth ed., Philadelphia, 209-18, 1990.
5. SWAIMAN K.F. – *Pediatric Neurology-Principles and practice*, second edition, vol I, Mosby, 1994.
6. SWAIMAN K.F. – *Pediatric Neurology-Principles and practice*, second edition,vol II, Mosby, 1994.
7. VOLPE – *Neurology of the Newborn*, 3rd edition, W.N. Saunders Company, 1995.

11.10. IRIDOCICLITA (UVEITA) – CAUZE (A. Georgescu)

Tunica mijlocie a globului ocular, sau membrana iridocoroidiană, numită și uvee sau tract uveal / sau „membrana nutritivă" ori tunica vasculară a ochiului (datorită bogatei sale vascularizații), formată din coroidă, zona ciliară și iris, poate fi sediul unor procese inflamatorii de cauze diverse (boli sistemice, infecții, traumatisme, acțiuni toxice etc.).

Procesul inflamator poate afecta orice componentă a uveei (irită, ciclită, coroidită, corio-retinită) sau tunica în totalitate.

În mod curent se vorbește despre uveită anterioară (iridociclită) și uveită posterioară (coroidită).

UVEITA ANTERIOARĂ (IRIDOCICLITA)

- **Boli sistemice (colagenoze)**: ARJ (formele articulare și cu deosebire cele pauciarticulare), spondilită anchilozantă, boala Kawasaki, boala Behcet, sarcoidoza, sindromul Reiter, sindromul Stevens-Johnson, colita ulcerativă.
- **Infecții**: – bacteriene (tuberculoză),
  – cu spirochete (lues, leptospiroză)
  – virale (herpes simplex, herpes zoster). Irita poate fi secundară unor afecțiuni corneene (keratită herpetică, ulcere corneene, keratite bacteriene sau fungice).
- **Posttraumatică** (abraziuni corneene, corpi străini);
- **Asociată cu unele medicamente**;
- **Iridociclita heterocromă** (Fuchs);
- **Idiopatică.**

UVEITA POSTERIOARA (COROIDITA, procesul implicând de regulă și retina =CORIORETINITA)

- **Infecții**: – bacteriene (tuberculoza);
  – spirochete (lues);
  – virale (rubeola, herpes simplex, HIV, citomegalovirusul);
  – protozoare (toxoplasmoza);
  – helminți (toxocara canis): larva migrans viscerală și oculară.
- **Sarcoidoza**
- **Histoplasmoza**
- **Panencefalita sclerozantă subacută (PESS)**
- **Idiopatică**

UVEITA ANTERIOARĂ ȘI POSTERIOARĂ

- **Boala Behçet**
- **Boala Lyme;**
- **Sindromul Vogt-Koyanagi-Harada** (sindromul uveo-oto-cutaneo-mucos), asociind la corioretinită și surditate, vitiligo, meningită aseptică);
- **Oftalmia „prin simpatie"** (traumatisme la celălalt ochi).

Bibliografie selectivă

1. TESTUT, L. – *Traité d'anatomie humaine*, tome troisième, Ed. Octave Doin – Paris, p. 136, 1894.
2. OLITSKY, S.C.; NELSON, L.B.: *Disorders of the Eye*. In Nelson-Textbook of Pediatrics. 16-th Ed. W.B. Saunders Co. 2000.
3. OLITSKY, S.C.; NELSON, L.B.: *Disorders of the Uveal Tract*. In Nelson-Textbook of Pediatrics -17-th Ed. W.B. Saunders Co. 2004, p. 2111.
4. GILES, C.L.: *Uveitis in children*. In Nelson L.B. (Edit.): Harley's Pediatric Ophtalmology. 4-th Ed. Philadelphia.W.B. Saunders Co., 1998.

12. REUMATOLOGIE

12.1. REUMATISMUL ARTICULAR ACUT (R.A.A.)

(A. Georgescu)

Definiție

Reumatismul articular acut (R.A.A.) reprezintă o sechelă tardivă, majoră, nesupurativă, a infecției respiratorii superioare cu SβH grup A, o boală inflamatorie a țesutului conjunctiv, afectând în primul rând cordul (de departe cea mai importantă afectare), articulațiile, SNC, vasele de sânge și țesutul subcutanat, și având o marcată tendință la recidive.

Sinonime: febră reumatică (rheumatic fever), reumatism (boala) Bouillaud (-Sokolski), R.A.A. poststreptococic, reumatism poliarticular acut sau cardioarticular specific (infecțios specific), boală reumatismală acută poststreptococică, poliartrită reumatică acută, morbus rheumatikus ș.a.

Etiologie

Factorul determinat al atacului acut inițial și al recidivelor este SβH grup A, localizat faringian (localizarea cutanată nu determină RAA), unele tulpini fiind mai „reumatogene": M1, 3, 5, 6, 18, 24.

Epidemiologie

Epidemiologia se suprapune celei a faringitelor cu SβH grup A, incidența maximă a RAA fiind la vârsta celor mai frecvente faringo-amigdalite cu această etiologie (5-15 ani), apărând rareori după 20 de ani și extrem de rar înaintea vârstei de 5 ani. Între factorii favorizanți ai RAA se numără: sezonul rece și umed, aglomerația, condițiile socioeconomice precare („boală socială") ș.a. Unii autori invocă și un factor genetic („teren reumatic").

După 3-4 decenii în care incidența îi scăzuse remarcabil, RAA a apărut iar, cu forme mai severe.

Tablou clinic

Tabloul clinic al RAA variază considerabil cu vârsta, sediul afectării, severitatea atacului, stadiul prezentării la medic ș.a. Severitatea fiecărui simptom (semn) este independentă de a celorlalte (de exemplu cardita severă poate fi asociată cu o artrită minimă sau chiar absentă).

Debutul survine după cca două săptămâni (1-5) de la infecția streptococică faringiană inițială. Perioada de latență (în cazul coreei poate fi peste 2-6 luni) este, de obicei, asimptomatică (se pot depista acuze vagi, nespecifice: astenie, indispoziție, transpirații ș.a.).

Debutul este de regulă, acut, când artrita (febrilă) este motivul internării şi *mai puţin acut*, când cardita sau coreea reprezintă manifestarea iniţială (uneori şi acestea pot debuta acut!), dar poate fi şi mai puţin tipic, cu: febră izolată, semne digestive (inapetenţă, dureri abdominale, diaree „preartropatică"), epistaxix (uneori masiv), paloare, transpiraţii abundente (mai ales nocturne, cu miros acru înţepător) ş.a.

În *perioada de stare* apar, izolat sau în diverse asocieri: poliartrita, cardita, coreea, erupţii cutanate caracteristice şi noduli subcutanaţi.

• *Poliartrita* este prima manifestare a RAA în cca. 80% din cazuri:
- afectează mai ales articulaţiile mari (genunchi, glezne, coate, pumni, mult mai rar şoldul), foarte rar alte articulaţii, nu este obligatoriu simetrică;
- de la dureri fără modificări obiective locale, până la artrită francă (tumefacţie, durere, roşeaţă, căldură locală şi impotenţă funcţională). Durerea este adesea foarte intensă, disproporţionată faţă de aspectul articulaţiei;
- caracterul fugace (autolimitat) şi migrator al artritei este caracteristic; articulaţia afectată rămâne inflamată 48-72 de ore (maximum 5-7 zile) după care fenomenele dispar, „deplasându-se" la alte articulaţii (uneori revine la aceeaşi articulaţie). Caracterul migratoriu al artritei poate fi anulat de tratamentul antiinflamator precoce;
- evoluţia artritei este, invariabil, spre vindecare deplină (restitutio ad integrum), fără nici o sechelă;
- artrita este de obicei febrilă, nu determină modificări radiografice osoase şi răspunde prompt la terapia antiinflamatoare, nu este paralelă cu severitatea RAA şi este de regulă poliarticulară (rareori pot fi monoarticulare care ridică probleme de diagnostic diferenţial);
- perioada maximei afectări articulare coincide cu titrul ASLO maxim. Puncţia articulară (inutilă de obicei) evidenţiază un număr crescut de PMN, fără modificări specifice, iar culturile sunt invariabil sterile.

• *Cardita* este cea mai severă manifestare a RAA („reumatismul linge articulaţiile, dar muşcă inima": Lassegue, 1884): poate fi fatală în stadiul acut (insuficienţă cardiacă) şi poate genera leziuni valvulare permanente. Incidenţa ei se estimează la 40-50% (până la 80%) din cazurile de RAA, prinzând toate structurile cordului: pericard, miocard, epicard (pancardită), în grade variabile.

Diagnosticul de cardită se bazează pe următoarele elemente:
- sufluri cardiace (nou apărute sau modificarea caracterelor celor preexitente), semnificând endocardita reumatică (cel mai frecvent este suflul de insuficienţă mitrală sau aortică, uneori asociate). Sechela valvulară permanentă se constituie progresiv (stenoza mitrală, de exemplu, necesită 9-12 luni) şi poate apărea, mai ales, după episodul de coree, la mulţi ani de la acesta;
- cardiomegalia (expresie a miocarditei), însoţită de zgomot I asurzit, tahicardie (disproporţionată faţă de febră, persistă şi în somn, de obicei peste 100/minut la şcolar), embiocardie, galop (presistolic sau protodiastolic), PR alungit (peste 0,20 secunde);
- insuficienţa cardiacă congestivă (ICC) este forma cea mai gravă de cardită;
- pericardita (echografia a sporit procentul depistării), cu frecături pericardice sau cu epanşament manifest (ocazional abundent);
- aritmiile (de regulă blocuri AV de gradul I, pot fi şi de gradul II – III sau chiar blocuri complete).

Cardita poate debuta concomitent cu manifestările clinice iniţiale sau poate deveni evidentă după zile sau săptămâni (chiar peste 20 de ani în cazul coreei), instalându-se uneori silenţios (diagnostic retrospectiv, abia când s-a constituit valvulopatia permanentă).

Procesul inflamator activ la nivelul cordului evoluează 6-24 luni (chiar mai mult în cardita severă). Recidivele R.A.A. tind să agraveze leziunile cardiace, mai ales dacă acestea au apărut de la primul episod.

Cardita poate fi uşoară (sufluri sistolice de gradul I-II, cord de volum normal), medie (sufluri de gradul II-III, persistente, cord de volum normal), potenţial severă (sufluri intense, leziuni valvulare constituite, cardiomegalie moderată, prezentă doar în puseul acut) sau severă (ICC instalată precoce, leziuni valvulare constituite, cardiomegalie persistentă şi după atacul acut).

• *Coreea reumatismală* (coreea minor, coreea Sydenham, dansul Sf. Vitus) exprimă leziunile nucleilor cenuşii de la baza creierului („meningoencefalită reumatismală"). Coreea apare la 10-15% dintre cazurile de R.A.A., precedând, însoţind sau urmând atacului acut (chiar la mai mulţi ani de la acesta). Coreea se poate asocia cu cardita (niciodată cu artrita!), dar cel mai frecvent ea este o manifestare izolată şi trebuie considerată reumatismală chiar în absenţa reactanţilor de fază acută (care de regulă lipsesc!) şi/sau a dovezilor infecţiei streptococice recente.

Mai frecventă la fete (vârsta predilectă: 8-15 ani), coreea are adesea prodromuri: labilitate psihoemoţională progresivă, alterarea randamentului şcolar şi tulburări de coordonare („stângăcie" progresivă, instalată insidios).

La cca. două săptămâni de la debut apar mişcările coreice tipice:
- involuntare, ilogice, fără scop bruşte şi imprevizibile;
- nerepetitive, neregulate, întâmplătoare;
- de regulă bilaterale (mai rar unilaterale: „hemicoree");

- cu intensitate de la discretă până la violentă (posibile autorăniri), agravate de stres emoțional;
- putând afecta orice grup muscular, dar mai ales fața (grimase) și extremitățile superioare.

Se asociază: deteriorarea vorbirii (uneori marcată), a scrisului (specimene de scris se consemnează în foile de observație, ilustrând evoluția), a manipulării obiectelor uzuale, hipotonia marcată (până la „pseudoparalizii") a musculaturii afectate (semn important!). Reflexele profunde sunt variabile, iar ROT sunt vii. Lipsește orice alt semn neurologic, iar instabilitatea emoțională este marcată în tot cursul perioadei de stare. Mișcările dispar în somn (copilul are însă perturbări ale acestuia).

În cazurile cu mișcări discrete se solicită copilului gesturi care impun îndemânare și coordonare (încheierea nasturilor, proba „indice – nas", „călcâi – genunchi", „a marionetelor" ș.a.).

Evoluția coreei este autolimitată (în medie trei luni), dar poate fi urmată de afectare a cordului chiar la mare distanță.

• *Nodulii (reumatici) subcutanați* (nodulii Meynet) apar la 5-10% din copiii cu R.A.A. (exclusiv la cei cu cardită severă), sunt quasipatognomonici pentru R.A.A. și apar ca tumefacții ferme (chiar dure), rotunde, nedureroase (nici spontan, nici la palpare), cu dimensiuni de la câțiva mm până la 2 cm, mobili pe planurile subiacente, cu pielea mobilă deasupra lor, pielea având aspect normal.

Nodulii apar de regulă pe fețele de extensie ale articulațiilor mari, la nivelul tendoanelor, pe scalp, scapulă ș.a., evoluția lor durând cca. 10-15 zile (apar adesea la mai multe săptămâni de la debutul atacului acut) și au ca substrat lezional granulomul Aschoff.

• *Eritemul marginat* (eritemul circinat sau inelar Leiner) apare în sub 5% din cazuri, de regulă în formele severe de R.A.A. (cu cardită cronică). Apare ca un eritem inelar, nepruriginos, formând linii șerpuite („contururi geografice"), tegumentele delimitate având aspect normal. Localizat pe trunchi și fețele interne ale membrelor (nu apare la nivelul feței), are caracter efemer (evanescent), durând minute sau ore (rareori zile) și este accentuat de aplicarea locală a căldurii (apare și dispare intermitent timp de săptămâni sau luni).

• *Manifestări minore* ale R.A.A. sunt mult mai puțin specifice, dar pot contribui la stabilirea diagnosticului:

- artralgii, fără modificări obiective locale;
- febră (de obicei 38°C -39°C, uneori subfebrilitate), fără aspecte caracteristice, lipsește în formele cu coree, dar este constant prezentă în cele cu poliartrită (încă de la debutul R.A.A.), persistând 7-10 zile, apoi cedând spontan. La orice nouă afectare reumatică, articulară sau cardiacă, febra reapare;

- simptome digestive: dureri absominale (pot simula abdomenul acut), grețuri, vărsături, diaree (de obicei „preartropatică");
- epistaxis spontan, netraumatic (rar întâlnit astăzi);
- anemie;
- manifestări respiratorii: edem pulmonar acut, pleurezie reumatismală sau pneumonie reumatică (extrem de gravă, din fericire foarte rară);
- ocazional s-au raportat: stare de rău, scădere ponderală, hepatosplenomegalie ș.a.

Investigații paraclinice

Nu există nici un test patognomonic pentru R.A.A.

1. *Investigațiile vizând etiologia streptococică* sunt obligatorii în toate cazurile.

a. Dovezi directe: izolarea SβH, grup A din faringe (dificultăți diagnostice: purtători sănătoși și, adesea, culturi negative la debutul bolii, în funcție de tratamentul anterior).

b. Dovezi indirecte: anticorpi antistreptococici.

• Titrul ASLO începe să crească la 10-15 zile de la infecția cu SβH, atinge valori maxime la 3-6 săptămâni (la debutul R.A.A.), apoi scade lent (în cca. 3 luni). Sunt semnificative valori de peste 333 u. Todd/ml (cea mai valoroasă este creșterea în dinamică a titrului). Titrul ASLO este crescut la 80-85% dintre copiii cu R.A.A. (nu însă la cei cu coree ca manifestare singulară, nici cu cardită insidioasă, descoperită la luni de zile de la debut).

• Alți anticorpi: AHD (antihialuronidaza), ASK (antistreptokinaza), ASD (antistreptodornaza), DNA-aza B (antidezoxiribonucleaza B), DPN-aza (antidifosfopiridinucleotidaza), NAD-aza (antinicotinamida-denin-dinucleotidaza), Streptozyme (test multiplu), anticorpi antiproteină M (MAP), antigenul M fiind legat de cirulența SβH.

Asocierea la titrul ASLO (care rămâne cel mai standardizat și cel mai reproductibil) a încă două teste crește la peste 95% indicele de depistare. Nu există nici o relație între titrul și persistența anticorpilor și severitatea procesului reumatic.

2. Alte investigații:

a. „Reactanții de fază acută":

- VSH accelerată (peste 50-60 mm la o oră), nespecifică, dar foarte utilă pentru urmărire (valoare redusă în prezența anemiei sau a ICC). Normalizarea VSH nu semnifică vindecarea completă a atacului acut;
- proteina C reactivă (CRP), nespecifică, se pozitivează (și se negativează) mai rapid decât VSH, nu este influențată de anemie sau ICC. Activitatea reumatismală este exclusă când și VSH și CRP sunt normale;
- fibrinogenul crește peste 500 mg/dl (paralel cu întinderea leziunilor reumatice active) și se normalizează mai lent (și valorile sale sunt influențate de ICC);

- hemograma: anemie (uşoară sau accelerată), leucocitoză (10-20 000/mmc) cu polinucleoză, trombocite normale (măduva: uşoară plasmocitoză);
- electroforeza proteinelor serice: hipoalbuminemie (cu inversarea raportului A/G), creşterea alfa-2 şi a gammaglobulinelor.

• Teste care evidenţiază depolimerizarea substanţei fundamentale a ţesutului conjunctiv (glico- şi mucoproteine serice etc.);

• Complementul seric (CS), crescut iniţial în atacul acut, diminuă în evoluţia către vindecare.

b. *Diverse:*

- prezenţa unor anticorpi serici antiţesut muscular (inclusiv cel cardiac) ar fi relativ specifică pentru SbH;
- modificarea testului transformării blastice a limfocitelor (în contact cu antigene streptococice preparate din valvele cardiace umane);
- ECG: PR alungit (bloc AV), eventual semne de pericardită, miocardită;
- radiografia toracică: cardiomegalie, revărsat pericardic etc.;
- echocardiografia: decisivă pentru depistarea pericarditei, valvulopatiilor etc.;
- pentru diagnostic diferenţialpot fi necesare: hemoculturi, IDR la PPD, fenomenul lupic, AAN, FR ş.a., iar pentr urmărirea tratamentului salicilic: dozarea repetată a salicilemiei.

Diagnostic pozitiv

Necesitatea uniformizării diagnosticului a dus la elaborarea criteriilor Jones (revizuite) care desemnează drept „*majore*" semnele clinice cele mai utile pentru diagnostic (cardită, artrită, coreea, nodulii subcutanaţi şi eritemul marginat) şi „*minore*" pe cele mai puţin caracteristice, totuşi utile. De subliniat că termenul „major" se referă exclusiv la importanţa pentru diagnostic, nu la frecvenţă, severiate sau semnificaţie prognostică a unei manfiestări date.

Criteriile Jones includ trei grupe de criterii:

1. *Majore* (cardită, poliartrită migratorie, coree, eritem marginat, nodul subcutanaţi);
2. *Minore*:

a. clinice: febră, poliartralgii, RAA sau cardiopatie reumatică anterioară;

b. paraclinice: reactanţi de fază acută (VSH, CRP, fibrinogen, leucocitoză ş.a.) şi ECG (PR alungit) şi

3. *Criteriul indispensabil* (C.I.): dovezi ale infecţiei streptococice recente (culturi faringiene pozitive), titrul ASLO (sau alţi anticorpi anti SβH grup A) crescut, scarlatină recentă.

Diagnosticul de R.A.A. este foarte probabil în prezenţa a două criterii majore (M) plus cel indispensabil (cel mai sigur este când între cele 2 M se află coreea, eritemul marginat sau nodulii subcutanaţi): 2M + C.I.

R.A.A. este probabil în prezenţa unui singur criteriu major (M), plus două criterii minore (m), plus cel indispensabil: 1M+2m+C.I.

În trei situaţii, diagnosticul de R.A.A. se impune chiar în absenţa celor două formule de mai sus (2M+C.I. sau 1M+2m+C): 1) coree, 2) cardită, 3) un nou puseu reumatismal (recidivă în care pot fi suficiente dovezile infecţiei recente cu SβH plus un criteriu M sau două m).

Aceste criterii evită mai ales excesul de diagnostic (eronata interpretare a anamnezei, examenului clinic şi investigaţiilor generează multe erori). Omiterea diagnosticului de R.A.A. implică riscul cardiopatiei cronice, excesul de diagnostic pe cel al unei chimioprofilaxii îndelungate, inutile, costisitoare, cu importante efecte adverse, dată fiind imposibilitatea elucidării retrospective a diagnosticului.

Diagnostic diferenţial

Este dificil, mai ales în cazurile monosimptomatice.

Manifestările articulare impun uneori diferenţierea de:

- afecţiuni ortopedice (anomalii ale piciorului, condromalacia rotuliană, osteocondroze ş.a.), „durerile de creştere";
- infecţii bacteriene (*Yersinia enterocolitica, Salmonalla, Shigella*, bruceloza ş.a.) sau virale (rubeola, rujeola, gripa, hepatita acută);
- artrite septice (cu piogeni), LES şi alte colagenoze, ARJ cu debut poliarticular;
- traumatisme, epifizite (boala Osgood – Schlatter), leucemii, siclemie, boala serului, endocardite bacteriene, purpura Schönlein – Henoch, hemofilia, boli inflamatorii intestinale cronice, sindromul Reiter etc.

Caracterul migrator (fugace), afectarea de obicei poliarticulară, contextul clinic (semnele caracteristice bolilor evocate) tranşează de obicei diagnosticul.

Cardita ridică uneori probleme:

- suflurile inocente („funcţionale") pot fi interpretate eronat;
- endocardita bacteriană, pericardite de altă cauză (idiopatică benignă, tuberculoză, virale, din colagenoze ş.a.), alte miocardite (virale etc.);
- cardiopatiile congenitale pot intra ocazional în discuţie, ca şi alte afecţiuni cardiace (mixomul atriului stâng ş.a.).

Coreea Sydenham poate impune diferenţierea de alte mişcări anormale: ticuri multiple (ticul lui Gilles de la Tourette), encefalite, tumori, intoxicaţia cu fenotiazină ş.a. sau cu alte mişcări coreice: coreea ereditară, coreea Huntington, coreoatetoza ş.a.

Nodulii subcutanaţi nu ridică probleme, iar *eritmeul marginat* poate fi uneori confundat cu eritemul nodos, cel multiform, urticaria sau boala Lyme.

Titrul ASLO crescut, asociat cu criterii minore Jones, este etichetat drept „sindrom minor poststreptococic" care, după unii autori, trebuie tratat ca un puseu acut de R.A.A.

Forme clinice

Pot fi descrise în funcție de ponderea unor manifestări, de asocierea acestora sau de severitate: artrita febrilă, forme cardio-articulare, abarticulare etc.

Tratament

R.A.A. nu are un tratament specific, acesta doar suprimând sau diminuând expresia clinică a bolii (se adresează artritei, carditei și coreei). Componentele sale de bază sunt: antibioterapia antistreptococică, antiinflamatoarele și repausul la pat (spitalizarea este obligatorie la atacul acut).

1. Repausul la pat se indică mai ales în cardită, până la controlul ICC și normalizarea VSH (nu se va prelungi excesiv), activitatea normală reluându-se progresiv (cea școlară după 8-16 săptămâni), cu condiția dispariției semnelor de activitate inflamatorie (cardiomegalie, tahicardie, sufluri organice nou apărute, artrita, noduli Meynet, VSH accelerată ș.a.).

2. *Terapia antistreptococică* este obligatorie (și la cei cu coree sau cu culturi faringiene negative) începând imediat după diagnosticul cert.

Pentru eradicarea SβH grup A, de elecție este penicilina G cristalină (bactericidă) 1,2-1,6 milioane ui/zi, i.m. divizate în patru prize, 10-14 zile.

Alternative propuse: penicilină G (ca mai sus, dar divizate în numai două prize zilnice), procain-penicilină G (0,6-1,2 milioane ui/zi, divizată în două prize zilnice, 10 zile) sau o singură priză (ori de penicilină G cristalină) urmată apoi de benzatinpenicilină, benzatin-penicilină G, o singură injecție i.m. de 0,6-1,2 milioane ui (uneori poate accelera secundar VSH!); penicilină V oral, 200 000 ui (125 mg) la 6 ore, 10 zile (Kaplan indică doze duble, în 4-6 prize zilnice, pentru 14 zile).

În alergia la penicilină (rară la această vârstă): eritromicină (eficientă doar în 80-85% din cazuri) 40-50 mg/kg/zi p.o., 10 zile (după alții 200-500 mg la 6 ore, indiferent de greutate, 10-14 zile).

Se contraindică sulfamidele și tetraciclina (total ineficiente).

3. Tratamentul antiinflamator suprimă manifestările acute ale R.A.A., trebuind să acopere cursul natural al bolii (altfel -risc de „rebound"). El nu acționează asupra coreei, eritemului marginat sau nodulilor și nu vindecă și nu scurtează durata procesului acut.

Se folosesc aspirina sau corticosteroizii (opțiunea depinde de forma clinică și de tradiția școlilor medicale naționale).

Aspirina (preferată de anglo-saxoni în toate formele, cu excepția celor cu cardită medie sau severă) induce prompta remisiune a artritei și a febrei (uneori în 12-24 de ore), cu condiția obținerii salicilemiei eficiente de 20-25/30 mg/dl (chiar 35 după unii, dar peste 30 mg/dl crește mult riscul efectelor toxice), realizabilă cu doze de

90-100-120 mg/kgc/zi (rareori 130 sau peste!). Toleranța foarte diferită explică limitele largi ale dozelor (care trebuie individualizate). Doza zilnică se divide în 4-6 prize p.o. (calea i.v. nu are nici un avantaj), pentru o salicilemie constantă, atent monitorizată (ca și funcția hepatică), ajustându-se dozele.

Efectele adverse sunt cel mai frecvent digestive (inapetență, grețuri, vărsături, dureri epigastrice), uneori afectarea parțială și temporară a auzului (cu acufene), hiperpnee (până la alcaloză respiratorie), rareori intoxicații acute severe (când efectele toxice împiedică atingerea salicilemiei eficace, corticosteroizii sunt alternativa).

Precauțiile sunt cele uzuale: administrare exclusiv după mese, preferabil cu lapte, creșterea progresivă a dozelor (până la cele depline), folosirea capsulelor enterice ș.a. (bicarbonatul de sodiu crește excreția salicilaților, iar „pansamentele" gastrice le scade parțial absorbția).

Durata tratamentului cu doze maxime (de regulă 100-120 mg/kg/zi) este până la dispariția simptomelor (cca. 2 săptămâni), apoi doza se scade la 60-90 mg/kgc/zi cu care se continuă încă 4-6 săptămâni (în formele fără cardită) și 8-10 săptămâni în cele cu cardită ușoară.

Nu este demonstrată eficiența altor antiinflamatoare nesteroidiene în R.A.A.

Corticosteroizii (CSR) preferați de francezi în toate formele de R.A.A., se indică în cele cu cardită moderată sau severă. Prednisonul (antiinflamator, antiexsudativ, antifibrinolitic), în doze de 1-2 (chiar 2,5 după: [9]) mg/kgc/zi (60 mg/mp s.c./zi), divizate în 3-4 prize zilnice, controlează rapid semnele inflamatorii. Dozele maxime, începute cât mai precoce, se continuă până la controlarea manifestărilor clinico-biologice, doza reducându-se apoi treptat (până la cea minimă cu care se menține efectul obținut).

S-au propus multiple variante: asocierea sau înlocuirea prednisonului cu aspirină (după primele 2-3 săptămâni, la cei fără cardită sau cu cardită ușoară), cu corticoterapie pe toată durata procesului inflamator (8-16 săptămâni), prednison 2,5 mg/kgc, divizate în numai două prize pentru 2-3 săptămâni (eventual în regim alternativ).

Reducerea progresivă a dozelor este superioară sistării abrupte.

Efectele secundare sunt numeroase: infecții (mai ales cutanate), afectarea creșterii, ulcer gastric, psihoze toxice, faciesul caracteristic, „plenitudinea" abdomenului, „cocoașă de bizon", HTA, osteoporoză ș.a.

Precauțiile includ izolarea copilului care nu a avut varicelă, chimioterapia adecvată pentru TBC evolutivă, dieta (desodată, săracă în lipide și glucide), controlul zilnic al TA, suplimente orale de clorură de potasiu, pansamente gastrice, controlul periodic al glicemiei. În prezența semnelor de supraîncărcare vasculară pulmonară, unii preced corticoterapia de administrarea de ACTH (20 u/zi, în perfuzie

i.v., într-o cantitate minimă de glucoză 5%) sau de Synactene-retard (0,5 mg/m² s.c. i.m.), pentru câteva zile.

4. Tratamentul complementar

a. Dieta depinde de starea clinică şi de tratamentul urmat. Restricţia de sodiu va fi mai strictă doar înprezenţa ICC şi în faza activă a bolii, ulterior devenind moderată (legată de corticoterapie). Sunt necesare suplimente proteice şi de potasiu.

b. ICC uşoară răspunde de obicei la repausul la pat, oxigen, restricţie de sodiu şi de apă, plus corticoterapie. Cea severă impune diuretice şi digitalice (miocardita reumatică conferă o neobişnuită sensibilitate la tonicardiace, toxicitatea apărând la doze relativ mici).

c. Chirurgia poate fi necesară ocazional (valvulopatii), indicându-se înaintea afectării ireversibile a miocardului.

d. Coreea impune profilaxia obligatorie a reinfecţiilor cu SβH grup A. Tratamentul antiinflamator nu influenţează coreea. Măsurile generale includ diminuarea luminii, zgomotului şi mişcării excesive în camera bolnavului, prevenirea autorănirii, inclusiv a muşcării limbii (capitonări etc.). Tratamentul este exclusiv simptomatic (sedativ). S-au folosit multe substanţe: fenobarbital, clorpromazină, meprobamat, majeptil, tioridazin, haloperidol ş.a. Diazepamul a devenit opţiunea de elecţie (câte 2 mg de 3-4 ori pe zi). Vindecarea completă este regula absolută, de obicei în 2-3 săptămâni (până la câteva luni, rareori mai mult).

Supravegherea copilului cu R.A.A. în cursul tratamentului

1. Supravegherea clinică vizează două obiective majore: urmărirea cursului bolii (măsurarea temperaturii dimineaţa şi seara, examen clinic zilnic, inclusiv cord, TA etc.) şi urmărirea tratamentului (doze, ritm, depistarea semnelor de toxicitate etc.).

2. *Supravegherea biologică*: VSH repetată la 1-2 săptămâni, pe toată durata bolii (şi la două săptămâni de la sistarea tratamentului), ECG, echocardiografie (eventual fonocardiogramă), eventual radiografii toracice. Alte investigaţii (sindromul inflamator, titrul ASLO ş.a.) se vor repeta periodic (la 2-3 săptămâni interval). Supravegherea tratamentului salicilic impune dozarea salicilemiei după 48 de ore de la instituire, apoi după 5-7 zile, eventual ulteriror.

Evoluţie, prognostic, complicaţii, sechele

R.A.A. poate evolua într-un singur atac sau în pusee repetate (care au tendinţa de a „imita" evoluţia primului puseu).

Sub tratament, evoluţia atacului acut este favorabilă în marea majoritate a cazurilor:

- febra şi artropatia dispar în câteva zile (niciodată sechele!);
- cardita evoluează diferenţiat: – pericardita se vindecă rapid şi fără sechele (fie cu aspirină, fie cu prednison), – miocardita pare a răspunde doar la prednison, regresând lent, complet sau cu cardiomiopatie reziduală, – sufluriile diastolice sunt adesea definitive (dispar în cca. 20% din cazuri), cele sistolice dispar în 80% din cazuri (cele cu grad mic) după luni sau ani de la atacul acut (valvulita pare a fi influenţată – discutabil! – doar de prednison). Cele mai frecvente sechele sunt: cardiomegalia şi insuficienţa mitrală sau/şi aortică (bilanţul se face la 6-12 luni de la atacul acut).

Semnele biologice de inflamaţie regresează în 3-4 săptămâni (VSH-ul se normalizează în 7-10 zile, mai prompt sub prednison, rareori persistând mai multe săptămâni). Deşi procesul reumatic pare „stins" după 1-2 săptămâni, tratamentul se continuă 8-12 (16) săptămâni spre a acoperi evoluţia sa naturală (rareori pot persista dovezile inflamaţiei cronice).

La sistarea tratamentului sau la scăderea dozelor poate apărea *rebound*-ul (recăderea), de regulă exclusiv biologic (VSH accelerată, CRP prezentă; leucocitoză), uneori şi clinic (febră, artralgii), cedând în 1-2 săptămâni spontan sau după aspirină (rebound-ul mai frecvent la cei trataţi steroidic confirmă că aceştia doar „maschează" procesul inflamator). Pentru a preveni recăderea, se asociază aspirina (diclofenac după unii) la scăderea dozelor de prednison.

Moartea este extrem de rară în atacul acut (în ultimele decenii a scăzut semnificativ şi mortalitatea prin cardiopatia reumatică cronică). Prognosticul rămâne însă grevat de cele trei riscuri (*complicaţii*) majore: recidiva, sechelele valvulare şi supraadăugarea grefei bacteriene ori a insuficienţei cardiace.

1. Recidiva (recurenţe, reşute, noi episoade acute), definită prin reapariţia semnelor clinice şi biologice (în urma unei noi infecţii streptococice) la peste 4-6 săptămâni de la sistarea tratamentului antiinflamator. Riscul recidivelor ţine de:

- susceptibilitatea mult mai mare (faţă de infecţia cu SβH) a copilului care a avut deja un puseu reumatic;
- vârsta: risc cu atât mai mare, cu cât copilul este mai mic (recidive mult mai frecvente când atacul iniţial survine precoce şi cu cât se află mai aproape de puseul iniţial, 3 dintre recurenţe survenind în primii cinci ani de la ultimul atac, după vârsta de 15 ani riscul diminuând progresiv);
- sechelele cardiace (valvulopatiile şi mai ales cardiomegalia) fac mult mai probabilă recidiva, riscul fiind maxim la copilul cu cardiopatie reziduală care deja a avut recidive anterioare.

Sunt de menţionat:

- infecţia streptococică inaparentă este la fel de nocivă ca şi cele zgomotoase;
- rata recurenţelor scade pe măsura timpului scurt de la atacul precedent (doar 25% din ele apr la peste 5 ani de la acesta);

– recidivele influențează considerabil prognosticul (unele pot îmbrăca tabloul unui „sindrom minor poststreptococic"). În recidive se reia tratamentul antiinflamator pentru 3-6 săptămâni, scăzând dozele foarte lent apoi.

2. Sechelele cardiace (valvulopatia) reprezintă complicația majoră a R.A.A. Cel mai frecvent afectată este valva mitrală, apoi sigmoidele aortice (tricuspida poate fi „prinsă", uneori, la cei cu hipertensiune pulmonară importantă).

Prognosticul este:

– excelent în cazurile fără cardită;
– la cei cu cardită ușoară, vindecarea completă survine în marea majoritate a cazurilor (dacă nu vor avea recidive ulterioare),
– la cei cu cardită de la puseul inițial, severitatea acesteia decide prognosticul: cei cu ICC în atacul acut vor dezvolta o valvulopatie cronică în următorii ani în 75% din cazuri, pe când cei cu sufluri sistolice vor evolua spre o cardiopatie reziduală doar în 25% din cazuri. Valvulopatia cronică se poate dezvolta și la copiii care nu au avut semne de cardită, nici semne de recidive (stenoza mitrală se descoperă uneori întâmplător, la o femeie tânără, care nu știe de vreun puseu reumatic anterior).

ICC poate urma fie unui singur episod acut, cu cardită severă, fie – mai frecvent – unor episoade repetate.

3. Riscul grefelor bacteriene pe valvulele lezate este mare (susceptibilitate mare la endocardita bacteriană subacută).

4. Alte riscuri:

– R.A.A. rebel la tratament (mai ales formele cu cardită severă), rareori;
– prelungirea atacului acut (febră, sindromul biologic inflamator), putând impune creșterea dozei de prednison (până la 3 mg/kgc/zi) și a duratei tratamentului;
– apariția unor recidive numeroase (la oprirea tratamentului patogenic sau la scăderea dozelor acestuia);
– coreea se vindecă de regulă total.

Profilaxie

1. Profilaxia primară (a primului atac de R.A.A.) = corecta tratare a faringoamigdalitelor cu SβH grup A.

a. Măsuri individuale: tratarea sistematică a oricărei faringoamigdalite după vârsta de 4 ani, obligatoriu din primele 5-7 zile de la debut, pe o durată de 10 zile (astfel, riscul de R.A.A. se poate reduce aproape de zero). Modalitățile propuse variază: de la penicilina cristalină i.m. (1,2-1,6 milioane u.i. pe zi, divizate în patru prize), până la penicilină V p.o. sau benzatin penicilină (o singură injecție de 0,6 sau 1,2 milioane u.i.). O alternativă costisitoare sunt cefalosporinele. În alergia la penicilină: eritromicina 30-50 mg/kgc/zi, 10 zile (sunt contraindicate: sulfamidele și tetraciclina). Prevenția primară este îngreunată de dificultatea identificării originii streptococice a anginei, de natura subclinică a multora și – eventual – de accesul redus la asistența medicală (un vaccin antistreptococic eficace ar rezolva multe probleme).

b. Profilaxia colectivă are ca scop prevenirea apariției și împiedicarea răspândirii unei epidemii de angine streptococice. O astfel de angină apărută într-o colectivitate de copii impune, pe lângă tratarea bolnavului, și tratamentul contacților (penicilină V p.o.).

2. Profilaxia secundară (a recidivelor reumatismale) are o importanță vitală. Scopul: prevenirea infecțiilor cu SβH la copilul care a avut deja un episod reumatismal acut. Această profilaxie se aplică *tuturor* bolnavilor de R.A.A. (inclusiv celor cu coree, cardiopatie reumatismală etc.).

Penicilina (la care – din fericire – SβH nu dezvoltă rezistență) este suverană în acest scop. Schemele propuse variază considerabil:

– benzatinpenicilină G, i.m., 0,6-1,2 mil. ui (în funcție de greutate – sub sau peste 27-30 kg), la 2-4 săptămâni, este folosită de elecție pentru toți copiii și – mai ales – pentru cei cu risc crescut (leziuni cardiace, pusee reumatice repetate ș.a.). La vârstă adultă se poate trece la calea p.o. (penicilină V), dar în prezența afectării miocardice și/sau valvulare se continuă administrarea i.m. toată viața.

Efectele adverse includ dureri (uneori intense) la locul injecției și reacții alergice, în general rare și ușoare: febră și erupții, durând ore sau zile, dar putând apărea și șoc anafilactic fatal.

În România se folosește curent **Moldaminul** (benzatin-benzilpenicilină G), i.m., săptămânal (calea i.v. poate genera accidente grave, imediate: microembolii din particulele în suspensie).

Alte scheme propuse:

– penicilina V (p.o., zilnic, în 2-4 prize, ideal la 3 h de la masa precedentă și cu o oră înaintea mesei următoare) cu avantaje (înlăturarea durerii, îndepărtarea riscului accidentelor anafilactice grave) și dezavantaje (eficiență inferioară, nesiguranța administrării, posibilitatea selectării alfa-streptococilor rezistenți, cu risc potențial de endocardită bacteriană). Mulți autori insistă: deși alergia la penicilină G nu implică obligatoriu și alergia la penicilină V, în cazurile certe este preferabil să se recurgă la alt medicament;
– sulfadiazina p.o., zilnic (niciodată indicată pentru tratamentul infecției cu SβH grup A, datorită marelui procent de germeni rezistenți), este eficientă pentru sterilizarea căilor aeriene sueprioare, unii socotind-o alternativa de elecție (după benzatinpenicilină). Se administrează în priză unică: 0,5-1 g/zi (în funcție de greutatea sub sau peste 30 kg). Reacțiile secundare sunt rare, dar se

recomandă hemograma la câteva săptămâni şi raportarea oricărei erupţii cutanate.
- eritromicina (200-250 mg de două ori pe zi) se indică la cei cu alergie atât la penicilină, cât şi la sulfamide.

Profilaxia secundară începe imediat după sistarea antibioterapiei de eradicare a SβH grup A (primele 10-14 zile) şi va dura (subiect controversat!):
- toată viaţa la cei cu sechele cardiace (ICC, valvulopatii etc.) sau la cei cu profesii ce expun la infecţii cu SβH grup A (carieră didactică, medicală, militară) şi la cei cu R.A.A. şi sechele cardiace care îşi îngrijesc proprii copii cu R.A.A. (riscul agravării leziunilor cardiace la recidivele de R.A.A. se menţine toată viaţa, motiv pentru care Asociaţia de Cardiologie din SUA recomandă profilaxie toată viaţa indiferent de prezenţa sau absenţa sechelelor cardiace, cu atât mai mult, cu cât şi adulţii pot prezenta recurenţe la reinfecţia streptococică).

În absenţa sechelelor cardiace, durata profilaxiei secundare va fi de cel puţin 5 ani de la ultimul puseu acut (90-95% dintre recidive survin în acest interval), acoperind însă, de regulă, întreaga copilărie şi adolescenţă (până la 21 de ani), preferându-se calea i.m. S-au propus şi alte conduite: minimum 10 ani de la ultimul puseu, până la împlinirea vârstei de 40 de ani ş.a.

Dispensarizare

Este obligatorie şi implică:
- luarea în evidenţă (dispensar medical teritorial, medic de familie etc.);
- vizite active la domiciliu (periodice), urmărind:
  - evoluţia bolii (examen clinic complet);
  - urmarea corectă a profilaxiei secundare;
  - orice angină streptococică apărută impune administrarea penicilinei întregii familii.

Bibliografie selectivă

1. BĂLGRĂDEAN M. – *Reumatismul articular acut (febra reumatismală)*, Pediatrie vol. II – F. IORDĂCHESCU (editor) Ed. Naţional, p. 1047, 1998.
2. CIOFU E; CIOFU C. – *Reumatismul articular acut*, „Esenţialul în pediatrie", Ed. Medicală Amaltea, p. 217, 1997.
3. DAJANI A. et al – *Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever*. Pediatrics, 96: 758, 1995.
4. El-SAID, G.M. – *Rheumatic fever*, Oski's Pediatrics. Principles and Practice, 3rd Ed. McMILLAN, J.A. (Edts.-in-chief) Lippincot. Williams and Wilkins. p. 1417, 1997.

5. GEORGESCU A. – Curs pentru studenţi, UMF „Carol Davila", Bucureşti, 2000.
6. HOFFMAN, J.I.E.- *Rheumatic Fever* – Rudolph's Pediatrics. 20th Ed. RUDOLPH, A.M. (Edts.). Appleton and Lange, p. 1518.
7. POPESCU, V. – *Reumatismul articular acut. Algoritm diagnostic şi Terapeutic în Pediatrie*. Ed. Medicală Amaltea, p. 217, 1996.
8. SWEDO, S.E. et al – *Sydenham's chorea: phisical and psychological symptoms of St. Vitus dance*. Pediatrics 91:706, 1993.
9. TODD, J.K. – *Rheumatic Fever*. NELSON Textbook of Pediatrics. BEHRMAN, R.E. et al. (Edts) 16th Ed. W.B. Saunders Co., p. 806, 2000.
10. VEASY, L.G. et al – *Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States*. J. Pediatr. 124:9, 1004.
11. WOLFE, R.R. et al. – *Theumatic Fever. Current Pediatric Diagnosis and Treatment*. 14th Ed. HAY, W.W. Jr. et al (Edts) Lange Medical Books/McGraw Hill 1999, p. 507.

12.2. ARTRITA REUMATOIDĂ JUVENILĂ (A.R.J.)

(A. Georgescu)

A.R.J. este cea mai frecventă colagenoză la copil. Ea asociază variabil o sinovită cronică cu manifestări extraarticulare (sistemice), debutând înaintea vârstei de 16 ani.

Conturarea unor subgrupe clinice distincte ridică problema unei boli unice (cu mai multe forme) sau unui grup de boli (cu etiologie necunoscută).

Între A.R.J. şi A.R. a adultului există deosebiri clinice şi biologice notabile (între acestea, trăsăturile imunogenetice diferite: asocierea A.R.J. cu HLA DR5 şi HLA DR4).

Sinonime: artrita cronică juvenilă (A.C.J.), poliartrita cronică evolutivă (P.C.E.), boala Still, artrita cronică a copilului, reumatism cronic infantil, boala reumatoidă ş.a.

Epidemiologie

Incidenţa A.R.J. este în creştere (cca. 13,9 cazuri la 100 000 de copii 0-16 ani, cu o prevalenţă de 113 cazuri la 100 000 de copii 0-16 ani), estimându-se că cca. 5% dintre A.R. ale adultului debutează în copilărie.

Tabloul clinic

Debutul A.R.J. poate surveni la orice vârstă (chiar în primele 6 luni de viaţă), dar este cel mai frecvent între 1-3 ani şi este foarte polimorf (de la insidios până la supraacut, chiar pseudosepticemic), fetele fiind de cel puţin două ori mai frecvent afectate.

Forma poliarticulară

1. *Manifestări articulare* care prind cel puţin 5 articulaţii (s-au descris până la 20-40 de articulaţii afectate). Artrita, de obicei simetrică, are aspectul caracteristic al inflamaţiei acute:

- tumefacție (prin edem periarticular, efuziuni intraarticulare și îngroșarea sinovialei);
- durere, chiar la atingerea articulației sau la mișcări, dar durerea intensă este rară (prezentă mai ales la copilul mic care este iritabil și adoptă poziții tipice de evitare anxioasă a mobilizării respectivei articulații), la mulți lipsind, chiar în prezența inflamației articulare importante;
- căldura locală adesea prezentă (roșeața lipsește de obicei);
- limitarea mișcărilor (în 15% din cazuri poate fi o disabilitate articulară severă) datorată precoce: spasmului muscular, efuziunilor articulare și proliferării sinovialei, ulterior distrucției articulare cu anchiloză și contractura țesuturilor moi.

Această formă (30-40% din totalul A.R.J.) afectează fetele în proporție de 80% și debutează de regulă lent, insidios (tumefacție, redoare, pierderea motilității articulare), dar și brusc (chiar ca artrită fulminantă). Caracteristice (ca și la adult) sunt redoarea și „împăstarea" articulară matinală (după inactivitate), fatigabilitatea și durerile articulare în a doua parte a zilei.

Cel mai frecvent sunt prinse articulații mari (genunchi, glezne, coate, pumni) și mici, mai ales cele ale mâinii: interfalangiene (îndeosebi cea proximală, realizând aspectul de deget fusiform sau în „supozitor") și metacarpofalangiene. Șoldul este implicat în cca. 50% din cazuri, de regulă mai târziu, în evoluție, putând duce la distrucția capului femural cu invaliditate gravă.

Poate fi implicată orice altă articulație:

- coloană cervicală (determină dureri și redoare a cefei și implică riscul subluxației atlanto-axiale!);
- articulațiile temporomandibulare (cu limitarea deschiderii gurii și durere raportată adesea, eronat, la nivelul urechii);
- articulațiile sacroiliace (cu modificări radiologice în cca. 20-25% din cazuri, de obicei în asociere cu afectarea șoldului, dar fără extindere la coloana toraco-lombară);
- articulațiile criocoaritenoidiene (rar, cu răgușeală și stridor laringian);
- articulațiile sterno- și condrocostale (cu dureri toracice) ș.a.

Creșterea oaselor adiacente poate fi exagerată (piciorul) sau diminuată (micrognația în afectarea temporomandibulară).

Proliferarea sinovială marcată poate forma tumefacții chistice (de exemplu în regiunea poplitee).

2. *Manifestări extraarticulare (sistemice)*. Majoritatea copiilor prezintă:

- indispoziție, inapetență, iritabilitate, anemie ușoară;
- pot fi: subfebrilitate, hipotonie musculară, discretă hepatosplenoadenomegalie, rareori pericardită și, foarte rar, iridociclită (uveită);
- uneori: noduli reumatoizi (pe suprafețele de extensie: coate, de-a lungul coloanei vertebrale și a tendonului achilian), asociați de obicei cu o evoluție mai severă.

Unele trăsături clinice diferă la copiii cu această formă, în funcție de prezența sau absența factorului reumatoid.

Forma pauci (oligo) articulară

1. *Manifestările articulare* ce afectează maximum patru articulații, de regulă articulații mari, mai ales ale extremităților inferioare („purtătoare de greutate", șoldul fiind de obicei „cruțat"), adesea asimetric (există și forme monoarticulare). Aspectul local este identic celui din forma poliarticulară, iar incapacitatea articulară severă este neobișnuită (deși artrita este cronică sau recidivantă).

Această formă reprezintă 40-45% din totalul A.R.J. și este prezentă preponderent la fete (70%).

2. *Manifestări extraarticulare (sistemice)*

a. Iridociclita (uveita) cronică (inflamația irisului, corpului ciliar și a coroidei) apare la 25-30% din copii cu această formă, uni- sau bilaterală (de obicei rămâne așa cum se declară la debut) și se manifestă prin roșeață, dureri, fotofobie și scăderea acuității vizuale (semne mult mai precoce sunt depistate la examenul polului anterior al ochiului, cu lampa cu fantă: creșterea celularității și a cantității de proteine în camera anterioară). Uveita poate fi manifestarea inițială, dar de regulă ea apare o dată cu sau după artrită (chiar după mai mulți ani).

Sechelele uveitei pot fi: sinechii posterioare (iris aderent de cristalin, cu pupile neregulate sau „slab reactive"), cheratopatie în bandă, cataractă, glaucom, degenerescența globului ocular („phtisis bulbi"), cu orbire definitivă. De aceea, sunt cruciale depistarea și tratarea precoce (de cel puțin 3-4 ori pe an examen cu lampa cu fantă, indiferent de evoluția artritei cu care evoluția uveitei nu se corelează, minimum 5 ani de la debutul bolii, riscul diminuând apoi).

b. Alte manifestări: de regulă, sunt prezente (moderate): febră, indispoziție, anemie, hepatosplenoadenomegalie.

Formei pauciarticulare i se descriu mai multe subgrupe, pe baza prezenței anticorpilor antinucleari sau factorului reumatoid și a constelației antigenelor HLA.

Forma sistemică reprezintă 15-25% din totalul A.R.J. și afectează preponderent băieții (55-60%).

1. *Manifestările extraarticulare (sistemice)* domină tabloul clinic (aceasta este forma acută, febrilă descrisă de Still, la copilul < 5-6 ani, cu triada: febră, artropatie, adeno- și splenomegalie care – când ia aspect supraacut, pseudosepticemic – s-a descris sub numele de subsepsis alergica sau sindromul Wissler – Fanconi).

a. Febra este prezentă în 100% din cazuri (precede uneori celelalte manifestări cu mai multe săptămâni), de regulă intermitentă, cu 1-2 ascensiuni zilnice de 39-40°C (sau peste), mai ales seara, cu rapidă coborâre la valorile normale (sau sub ele), asociate adesea cu frisoane și cu o stare generală alarmantă în timpul ascensiunii termice (aspect

de copil grav bolnav), în contrast cu starea surprinzător de bună după scăderea febrei. Episoadele febrile zilnice continuă săptămâni sau luni în şir.

b. Erupţia entemato-maculară însoţeşte aproape invariabil (90%) episoadele febrile. Erupţia este liniară sau circulară, cu macule de 2-5 mm diametru (mai ales pe trunchi şi membrele superioare, dar putând apărea oriunde, inclusiv pe palme şi plante), roz-roşiatice, adesea cu paloare centrală, putând conflua. Erupţia, numită şi „eritem reumatoid multiform", este efemeră (evanescentă), dar recidivantă şi poate fi provocată de traumatisme cutanate (răspuns izomorfic), căldură şi enervare.

c. Implicarea viscerală este prezentă la 80-85% dintre copii ca organomegalie: hepatometalie (cu moderată disfuncţie hepatică), splenomegalie, adenomegalie generalizată (histologic poate simula limfoamele) sau ca poliserozită (35% dintre copii): pericardită sau pleurezie, adesea subclinice, cu evoluţie benignă.

d. Alte manifestări:

- 85% dintre copii au leucocitoză (chiar reacţii leucemoide) şi anemie (ocazional severă);
- uneori: infiltrate interstiţiale pulmonare, dureri abdominale ş.a.

Manifestările sistemice sunt de regulă autolimitate (durează însă mai multe luni) şi pot recidiva.

2. *Manifestările articulare* sunt prezente la cei mai mulţi copii încă de la debut sau după câteva săptămâni ori luni, fiind mascate iniţial de fenomenele sistemice. Aspectul este poliarticular (unii prezintă iniţial doar mialgii sau artralgii). Manifestările articulare sunt cele care dau adevărata morbiditate a acestei forme, ele devenind cronice şi putând persista şi după remisiunea fenomenelor sistemice (chiar în viaţa adultă).

Examene de laborator

Nu există nici un test specific pentru A.R.J.

- *„Reactanţii de fază acută"* (VSH, CRP, fibrinogen, complement seric ş.a.) sunt, adesea, pozitivi de la debut şi permit urmărirea evoluţiei, dar absenţa lor (care nu este neobişnuită) nu exclude diagnosticul, în plus ei putând fi pozitivi şi în alte boli (infecţii, malignităţi, necroze tisulare).
- *Hemograma*: anemie, cu volum mediu corpuscular scăzut (prezentă mai ales în forma sistemică), leucocitoză (10 000 – 20 000/mmc, până la reacţii leucemoide de peste 70 000/mmc), cu neutrofilie şi trombocitoză (în forma sistemică).
- *Anticorpii antinucleari* (AAN) sunt prezenţi la cca. 90% din copiii cu formă pauciarticulară, cu debut la fete de vârstă mică, la 70-75% dintre formele poliarticulare şi sunt practic absenţi în forma sistemică şi cea pauciarticulară cu debut la băieţi în copilăria mare (cu evoluţie ulterioară spre spondiloartropatie). Prezenţa AAN (de regulă de tip omogen sau „pătat") se asociază cu risc crescut de uveită cronică.

- *Factorii reumatoizi* (FR), evidenţiaţi prin hemaglutinare (testul Waaler-Rose), prin fixarea latexului sau prin tehnici mai noi, se întâlnesc în 5-10% (până la 20% după unii) din cazuri (în forma poliarticulară mai ales, cu deosebire după vârsta de 7-8 ani) şi au semnificaţie prognostică defavorabilă. Ca şi AAN, şi FR pot apărea în asociere cu episoade intercurente ca infecţiile virale (mai ales virusul Epstein-Barr).
- *Lichidul sinovial* are un conţinut proteic crescut şi leucocite 10 000 – 20 000/mmc, cu peste 60% PMN neutrofile, aspect uşor tulbure şi un conţinut de glucoză uşor scăzut (valori normale = 75% din cele sanguine). Caracteristică este prezenţa „ragocitelor" (PMN neutrofile cu complexe imune fagocitate). Uneori, sunt prezenţi FR, chiar la copiii la care ei lipsesc din ser. *Biopsia sinovială* confirmă sinovita cronică (valoare diagnostică redusă).
- *Examenele radiologice* arată (în stadii precoce) tumefacţia ţesuturilor moi, osteoporoză, periostită, eroziuni subcondrale, îngustarea spaţiilor articulare, tardiv apărând distrucţii articulare, fuziuni osoase ş.a. (mai ales la nivelul mâinilor şi coloanei cervicale, cu precădere la articulaţia arcurilor C2-C3). Închiderea epifizelor regionale poate fi accelerată, iar creşterea oaselor respective accelerată sau întârziată. Metabolismul mineral al osului este adesea anormal la copiii cu A.R.J., relativ independent de tipul de debut şi/sau subgrupa clinică, afectând mai ales osul cortical şi mai puţin pe cel trabecular, lucru vizibil mai ales la pubertate şi în anii imediat următori (se estimează că nivelul crescut de citokine, mai ales IL-6, reduce formarea osului, fapt reflectat de scăderea osteocalcinei serice şi a fosfatazei alcaline, reducând – în mai mică măsură – şi resorbţia osului, dovadă fiind nivelul scăzut al fosfatazei acide rezistente la tartrat: 15).
- *Examenul oftalmologic* pentru polul anterior (lampa cu fantă) este crucial pentru depistarea precoce a iridociclitei asimptomatice.
- *Sistemul de histocompatibilitate HLA* (care nu este investigaţie de rutină) poate aduce date valoroase, evidenţiind antigene (HLA, B27, HLA-DR4, HLA-DR5, HLA-DR8, cu diferitele lor alele) asociate cu diversele grupe clinice.
- *Alte examene*: examenul urinei poate nota proteinurie (în stările febrile), persistenţa ei putând fi primul semn al amiloidozei, electroforeza proteinelor serice (hipoalbuminemie cu hiper-alfa 2 gammaglobulinemie), imunoglobulinele serice (crescute oricare sau toate), studiul funcţiei hepatice, titrul ASLO (crescut în 20-40% cazuri, fără legătură cu patogenia A.R.J.), ECG, radiografia toracică, echografia (depistează serozita), fosfataze alcaline serice scăzute ş.a. Rezonanţa magneto-nucleară poate fi necesară uneori pentru evaluarea structurilor articulare.

Diagnostic pozitiv

Nici o manifestare nu este patognomonică pentru A.R.J. Diagnosticul, preponderent clinic, se bazează:

1. pe artrita nemigratorie şi/sau manifestările sistemice persistând minimum 6 (12) săptămâni, cu debut înaintea vârstei de 16 ani,
2. pe excluderea altor afecţiuni.

Reproducem (după: 15) comparaţia între criteriile de diagnostic al A.R.J. folosite de Colegiul American de Reumatologie (ACR) şi Liga Europeană Antireumatism (EULAR)

	A.C.R.	E.U.L.A.R.
Denumirea bolii	A.R.J.	A.C.J.
Vârsta la debut	≤ 16 ani	≤ 16 ani
Definirea artritei	DA	NU
Durata bolii	≥ 6 săptămâni	≥ 3 luni
Tipuri de debut (definite în primele 6 luni de boală)	3	3
Subgrupe evolutive	9	Nu se menţionează
Includerea spondilitei anchilozante juvenile, a artritei psoriazice şi a inflamaţiei cronice intestinale	NU	DA
Excluderea altor forme de artrită juvenilă	DA	NU

Cele 9 subgrupe evolutive de A.R.J. descrise de ACR sunt:

- Forma poliarticulară:
  1. cu F.R. prezent (fete de vârstă mai mare, prinderea pumnilor şi mâinilor, eroziuni osoase, noduli, evoluţie neremitentă, prognostic prost);
  2. cu AAN prezenţi (fete de vârstă mică, progrnostic bun);
  3. seronegative (lipsesc şi AAN şi FR), prognostic variabil.
- Forma pauciarticulară:
  4. cu AAN prezenţi (fete de vârstă mică, prognostic excelent, afară de cel al uveitei cronice);
  5. cu FR prezent (apare în timp poliartrita, evoluţie neremitentă, eroziuni osoase, prognostic prost);
  6. cu HLA-B27 prezent (băieţi de vârstă mai mare, prognostic bun);
  7. seronegative: prognostic bun;
- Forma sistemică:
  8. oligoartrita (prognostic bun);
  9. poliartrita (cu eroziuni osoase, prognostic prost).

S-au propus criterii pentru diagnosticul pozitiv al ACR (Hellstrom ş.a.), după modelul RAA, care însă nu s-au impus în practica medicală curentă.

Diagnostic diferenţial

Depinde de forma clinică a bolii.

- Forma sistemică: uneori se cer excluse stări septicemice, hemopatii severe, malignităţi, supuraţii profunde, alte cauze de organo- şi adenomegalie, de stări febrile prelungite, boli infecţioase eruptive ş.a.
- Iridociclita poate impune diferenţierea de alte afecţiuni oculare.
- Formele articulare necesită, mai ales cele monoarticulare, excluderea unei multitudini de artropatii:
  - sinovita traumatică acută (anamneza, leziuni asociate, regresiunea rapidă);
  - osteoartrita tuberculoasă (de regulă monoartrită, fenomene subiective reduse, tumefacţie sinovială marcată, exsudat articular redus, adenopatie regională, atrofie musculară rapid instaltă, context TBC);
  - R.A.A. poate fi invocat uneori;
  - artrite infecţioase: *bacteriene* (artrite septice, osteomielită, boala Lyme, discite ş.a.), *virale* (parvovirusuri, la adolescenţi, adenovirusuri, rubeola, hepatita virală B, mononucleoza, postvaccinale) şi *fungice*.
- Alte afecţiuni reumatice (colagenoze): LES, dermatomiozita (DM), sclerodermia, spondiloartropatii, boala Kawasaki, vasculite, sindromul Reiter, sindromul Sharp ş.a. (după Oski: 3, în clinicile de reumatologie pediatrică, frecvenţa colagenozelor este: ARJ: 75-80% din total, LES 5-10%, DM: 5%, spondilita anchilozantă: 3%, sclerodermia: 3%, vasculite: 2%, altele: 1-7%);
- Malignităţi (leucemii acute, limfoame, nefro- şi neuroblastom, rabdomiosarcom, tumori osoase şi sinoviale benigne sau maligne, osteom osteoid, reticuloendotelioze, histiocitoză ş.a.) care prezintă ocazional artrite.
- Bolile inflamatorii intestinale (ileite regionale, colita ulcerativă) se însoţesc adesea de manifestări articulare.
- Afecţiuni ortopedice: fracturi, sindromul de suprautilizare, condromalacia patelară, boala Osgood-Schlatter, Boala Legg-Calvé-Perthes, artrita episodică juvenilă (atribuită adesea sindromului de hipermobilitate: episoade de dureri şi tumefacţie articulară, durând maximum o săptămână, cu rezoluţie completă) ş.a.
- Afecţiuni hematologice şi imunologice: siclemie, talasemie, hemofilie, deficienţe imunologice ş.a.
- Artrite „reactive" (purpura reumatoidă, boli diareice, mai ales cu *Yersinia enterocolitica*, sinovite tranzitorii după infecţii virale, endocardita bacteriană subacută, sinovita toxică a şoldului, boala serului, fibroza chistică, diabetul zaharat, glicogenoze, hepatite autoimune ş.a.).
- Alte afecţiuni: psoriazis, sarcoidoză, boala Behçet, anomalii musculoscheletice (genetice sau congenitale) etc.

Unii copii au artralgii persistente (cu examen clinic constant negativ) şi deşi cei mai mulţi nu au ARJ, la unii se poate confirma aceasta chiar după 1-2 ani de la debut, în acest interval trebuind evocate o serie de alte afecţiuni articulare.

Tratament

Este mai ales simptomatic, etiopatogenia fiind neelucidată şi urmăreşte:

1. menţinerea funcţiei articulare şi calmarea durerii;
2. ameliorarea suferinţelor extraarticulare (ambele cu un cât mai mic risc de efecte adverse ale medicamentelor);
3. plasarea copilului într-o starea cât mai apropiată de normal şi
4. sprinijirea acestuia şi a familiei sale pentru o inserţie psihosocială optimă.

Aceste obiective impun: echipă multidisciplinară, devotamentul pediatrului (medicului de familie), implicarea activă a părinţilor şi a şcolii, individualizarea tratamentului, urmărirea îndelungată ş.a. Evoluţia cronică, adesea imprevizibilă, tendinţa părinţilor de a căuta şi alte remedii (nu numai medicale!), progresele lente şi greu de sesizat, fac foarte dificilă îngrijirea acestor copii şi impun o strânsă cooperare cu familia.

Mijloacele terapeutice majore sunt: medicaţia antiinflamatoare, fizioterapia, repausul şi psihoterapia (ocazional pot fi necesare intervenţii ortopedice, oftalmologice, stomatologice ş.a.)

I. Medicaţia antiinflamatoare urmăreşte suprimarea inflamaţiei.

1. Antiinflamatoarele nesteroidice (A.I.N.S.)

a. Salicilaţii (aspirina) rămân baza terapiei pentru mulţi pediatri. Aspirina acţionează optim la niveluri serice de 20-30 mg/dl, ce se obţin cu doze de 60-130 mg/kg/zi (mari variaţii individuale), divizate în 4-6 prize pentru a asigura o salicilemie constantă (dozele de peste 100 mg/kgc implică riscul efectelor adverse). Răspunsul terapeutic deplin apare abia după săptămâni sau luni. După obţinerea acestuia, se continuă tratamentul (cu cele mai mici doze care menţin efetele) luni şi chiar ani, urmărind copilul (familia va fi instruită asupra efectelor toxice) şi adoptând precauţiile uzuale. Salicilaţii se întrerup în epidemii de varicelă, gripă sau în boli cu vărsături, pentru cca. două săptămâni (de aceea unii preferă alte AINS: ibuprofen, naproxen, tolmetin ş.a.). Din acest motiv, toţi copiii cu ARJ trebuie vaccinaţi anual împotria gripei şi varicelei.

Aspirina este indicată practic în toate formele de ARJ (riscul de sindrom Reye creşte la administrarea salicilaţilor).

b. A.I.N.S. nesalicilice. Utilizate tot mai larg, acestea includ o gamă vastă şi în continuă extindere: derivaţi ai paraaminofenolului (fenacetina, paracetamol), derivaţi de pirazolonă şi pirazolidindionă (fenazonă, fenilbutazonă, oxifenilbutazonă ş.a.), acizi indolacetici şi analogi ai acestora (indometacină, sulindac, etodolac, ketorolac, tolmetină ş.a.), derivaţi ai acizilor arilalifatici (ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, naproxen, acid tiaprofenic, carprofen, diclofenac, alclofenac, nebumetona, lonazolac ş.a.), derivaţi din grupa fenamaţilor (acizi antranilici: acid flufenamic, mefenamic, meclofenamic, niflumic ş.a.), oxicami (piroxicam, tenoxicam ş.a.), derivaţi enolici, ai acidului propionic ş.a.

Efectele acestor AINS sunt asemănătoare aspirinei. Opinia pediatrilor variază de la preferarea lor totală (costul este compensat de prezenţa formelor lichide, numărul mai mic de prize zilnice, efecte adverse mai reduse) până la contestarea oricărui avantaj faţă de aspirină (şi posibile efecte secundare renale, hepatice, neurologice, sindroame „pseudo-porfirice" ş.a.). Unii copii răspund mai bine la un anumit AINS, de aceea – în caz de eşec – se pot încerca, secvenţial, 2-3 AINS (asocierea lor le poate suma efectele toxice sau pot acţiona antagonic).

2. Antiinflamatoare steroidice

a. Corticosteroizii (C.S.R.) au acţiune spectaculară, dar efemeră, nu previn distrucţiile articulare şi – în cure îndelungate – induc efecte adverse severe (incluzând sindromul Cushing, întârzierea creşterii şi osteopenia). Ca atare, indicaţiile lor se limitează la:

- forma sistemică severă, refractară la AINS;
- iridociclita cronică necontrolată cu corticoizi locali;
- rara afectare cricoaritenoidiană (risc de obstrucţie);
- decompensări cardiace (prin pericardită sau miocardită);
- eventual pleurezia (rară) sau anemia hemolitică cu test Coombs pozitiv (rară şi ea) care nu răspunde la AINS.

Doza iniţială (1-2 mg/kgc/zi) se reduce rapid (imediat ce se suprimă simptomatologia), sub „acoperire" cu salicilaţi, spre a se reduce efectele adverse grave (doza minimă eficace, administrată într-o singură priză sau în regim alternativ, durată minimă etc.).

Injectarea intraarticulară a C.S.R. poate fi benefică ocazional, dar se evită injecţiile repetate. În formele sistemice severe unii folosesc doze mari („puls") de metilprednisolon (până la 30 mg/kgc/zi).

b. ACTH-ul creşte producţia endogenă de C.S.R. Se folosesc preparate naturale sau, mai ales, sintetice – retard (Synacthene, Cortrosyn), a căror indicaţie majoră este corticodependenţa.

3. Alte substanţe care pot influenţa evoluţia bolii intră în discuţie în artrita severă care nu răspunde la AINS corect aplicate:

a. Antimalarice de sinteză (clorochină, hdiroxiclorochină), benefice uneori, sunt rar folosite (rapoarte contradictorii, toxicitate retiniană);
b. D-penicilamină (eficacitate discutabilă, efecte adverse severe);
c. Imunomodulante (Levamisol ş.a.) se folosesc rar;
d. Sulfasalazina (Salazopirina), combinând acid 5-aminosalicilic cu sulfapiridina, este preferată de unii autori;
e. Săruri de aur (crizoterapia), cu mecanism de acţiune neelucidat, administrate i.m. (Tauredon, Solganal ş.a.) sau p.o. (efecte contestate), se indică în formele poliarticulare care nu răspund la AINS sau în corticodependenţă. Au efecte toxice cutaneo-mucoase, urinare şi hematologice (deşi înlocuite de MTX, sărurile de aur pot fi alternativa în cazurile refractare);

f. Imunoglobulinele i.v. (nu şi-au probat eficienţa);
În multe cazuri de ARJ – formă poliarticulară (mai rar în cea oligoarticulară), evoluţia agresivă a bolii impune luarea în discuţie (după ce, în ordine, au eşuat antiinflamatoarele nesteroidiene, sulfosalazopirina şi metotrexatul) a imunosupresoarelor (mai ales azotioprina sau ciclofosfamida) ori a etanerceptului, acesta din urmă având avantajul de a fi mai specific faţă de inflamaţia sinovialei şi - potenţial – mai puţin toxic.

Etanerceptul (preparatul ENBREL) este o proteină de fuziune, obţinută prin inginerie genetică, asociind factorul de necroză tumorală – alpha (TNF α) recombinant, extracelular, cu limfotoxina – alpha (denumită anterior TNF-beta), proteină care inhibă activitatea celor 2 componente. Acţiunea de blocare a TNF, exercitată de către etanercept (singurul aprobat pentru utilizare pediatrică dintr-o mai lungă listă de substanţe cu acest efect), folosită în tratamentul mai multor boli reumatice la copil şi adult, necesită încă evaluări adiţionale în vederea stabilirii exacte a eficienţei şi siguranţei tratamentelor de lungă durată. Rezultatele raportate până acum sunt promiţătoare, mai ales în formele poliarticulare severe, care nu răspund la celelalte mijloace terapeutice şi în cazurile de iridociclită rezistentă la corticoterapia standard. În doze de 0,4 mg/kgc, s.c., de 2 ori pe săptămână, etanerceptul se administrează timp de cel puţin 3 luni. Efectele adverse includ creşterea frecvenţei infecţiilor sistemice, fapt pentru care se contraindică la copiii cu istoric de infecţii cronice sau recurente frecvente şi se impune excluderea tuberculozei totdeauna înaintea instituirii tratamentului.

g. Metotrexatul (MTX), este folosit tot mai frecvent la cei care nu răspund la AINS (după unii ar fi opţiunea de elecţie în aceste cazuri): 5-15 (în medie 10 mg/m^2 s.c. săptămânal (p.o. sau i.m., chiar s.c.), are efect după 3-4 săptămâni (remisiuni parţiale sau totale). Unii îl asociază cu AINS. MTX a devenit indicaţia cea mai eficientă şi mai lipsită de riscuri pentru poliartrita severă sau refractară (nu implică risc oncogenic sau potenţial de sterilitate). Alte efecte secundare: stomatita (este de obicei pasageră), hepatotoxicitatea (inclusiv fibroză) care impune, la cca două săptămâni, hemogramă şi teste funcţionale hepatice (biopsia poate fi necesară când este o creştere recurentă a aminotransferazelor).

h. Agenţii alkilanţi (se indică în tratamentul amiloidozei).

i. Alte imunosupresoare (azatioprina, ciclofosfamida, clorambucilul) se folosesc rar (riscuri oncogenice, sterilitate potenţială şi supresia măduvei osoase). Ciclosporina A (Sandimun) pare mai promiţătoare.

j. Recent s-au folosit preparate (încă experimentale) grupate sub genericul „naftopirani" (Tacrolimus sau Prograf, Sirolimus sau Rifampicină, Leflusomid = HWA-486, Mycofenolat mofetil: RS-61 433, FTY-720 ş.a.) care nasc speranţe pentru viitor. Înţelegerea rolului-cheie al citokinelor şi moleculelor de adeziune în distrucţia articulară din ARJ deschide noi orizonturi pentru folosirea anticorpilor monoclonali anticitokine proinflamatoare şi antimolecule de adeziune (IL-1 alfa sau beta, IL-6, IL-6R, TNF alfa, CD4, CD8 etc.)

k. Uneori intră în discuţie: hormonul timic, interferonul gamma, imunoglobuline placentare ş.a.

Mulţi autori împart medicaţia în raport de succesiunea în care se indică:

- „de primă linie" (AINS),
- de „a doua linie" (MTX, sărurile de aur, salazopirina, antimalaricele) şi
- de „a treia linie" (CSR, ACTH, imunosupresoare) la care se adaugă „medicaţia experimentală".

Tratamentul pe termen lung va fi modificat în funcţie de:

- subgrupa evolutivă;
- severitatea bolii;
- manifestările specifice ale acesteia;
- răspunsul la tratament.

Abordarea terapeutică a ARJ este văzută de Cassidy (4) drept o abordare în trepte („piramidă") care începe cu medicamentele cele mai puţin toxice (de regulă AINS), trecând apoi – succesiv – prin antimalaricele de sinteză sau sulfasalazină, metotrexat, imunosupresoare (azatioprină, ciclofosfamidă ş.a.) care – implicând riscuri potenţiale severe – se rezervă foarte puţinelor cazuri care nu răspund la terapia mai puţin agresivă.

Ca o ultimă treaptă este considerată „medicaţia experimentală" (de exemplu antagonişti ai receptorilor pentru TNF-alfa: factorul de necroză tumorală), care se pot dovedi mai specifici pentru inflamaţia sinovială şi – potenţial – mai puţin toxici.

Corticosteroizii (CSR) se indică în situaţiile menţionate şi în cazurile care nu răspund la MTX (se folosesc doze mici).

II. Fizioterapia (exerciţiul fizic) urmăreşte sporirea (menţinerea) forţei musculare, mai ales a extensorilor. Se indică exerciţii zilnice, la domiciliu (instruind familia), încurajarea jocului (înot, bicicletă, mobilizarea articulaţiilor), căldură umedă locală (băi fierbinţi matinale, împachetări cu parafină), masaje, contracţii musculare izometrice ş.a.

III. Odihna articulară presupune somn suficient (8-10 ore noaptea, 1-3 ore ziua), pe plan dur (saltea „tare"), cu protezarea articulaţiilor (atele din plastic ajustabile). Se exclud aparatele gipsate şi imobilizările îndelungate.

IV. Psihoterapia (terapia emoțională) vizează atât copilul, cât și familia acestuia. Se indică: discuția francă despre boală, evitarea spitalizărilor prelungite, continuarea școlarizării, încurajarea unei vieți cât mai normale spre a nu se considera „invalizi" și pentru a fi cât mai „auto-suficienți".

Din punct de vedere funcțional A.C.R. grupează copiii cu ARJ în patru clase:

1. copil capabil să efectueze toate activitățile;
2. activitate adecvată, dar cu unele limitări;
3. activitate restrânsă la autoîngrijire și
4. copil țintuit la pat sau în cărucior de invalizi.

V. Alte măsuri terapeutice. Pot fi necesare uneori:

- chirurgia ortopedică reconstructivă (de la sinovectomii chirurgicale sau chimice până la înlocuirea totală a articulației, cu proteze, mai ales de șold și genunchi, după terminarea creșterii);
- chirurgie bucomaxilofacială cosmetică și reconstructivă ortodontică (pentru micrognație sau pentru distrucția articulației temporomandibulare);
- amigdalectomia a adus, ocazional, remisiuni (lipsesc însă studiile controlate);
- imunizarea antivaricelică și antirujeolică ar avea unele efecte benefice;
- evaluarea dietei și consilierea privind aportul adecvat de calciu și terapia fizică și ocupațională.

VI. Tratamentul iridociclitei trebuie instituit cât mai precoce (unica șansă a păstrării funcției vizuale), ceea ce presupune examenul cu lampa cu fantă cel puțin trimestrial în forma pauciarticulară și cel puțin anual în celelalte forme (părinții și copilul vor fi instruiți să raporteze urgent orice simptom ocular sau diminuare a acuității vizuale).

Se începe cu tratamentul local (CSR și midriatice), condus de către oftalmolog. Absența remisiunii prompte impune CSR injectați subconjunctival sau sistemic. În cazurile dificile unii medici recomandă MTX.

Esențială este urmărirea îndelungată. Sechelele pot necesita chirurgie oftalmologică. Merită subliniat faptul că în tratamentul ARJ, erorile cele mai frecvente și mai serioase sunt:

- suprimarea prematură a AINS;
- recurgerea intempestivă la CSR și
- imobilizarea în aparate gipsate a articulației afectate.

Evoluție și prognostic

Diferă în raport cu forma clinică. Deși evoluția unui caz dat este imprevizibilă, se pot da unele coordonate generale.

Forma sistemică:

- manifestările extraarticualre sunt autolimitate (în medie 6 luni), dar pot recidiva (rareori după vârsta de 16 ani);
- morbiditatea majoră este dată de artropatia cronică (severă în cca. 25% din cazuri, ea poate rămâne activă și în viața adultă).

Deși copilul cu această formă este cel mai dificil de îngrijit, manifestările sistemice sunt prezente de obicei doar în primii câțiva ani după debut, prognosticul ulterior depinzând de numărul articulațiilor afectate și de severitatea artritei.

Forma poliarticulară, cu FR prezent (echivalentă A.R. a adultului), are adesea o evoluție mai prelungită, cu riscuri funcționale mai mari la cei cu vârstă mai mare la debut, cu FR prezent, cu prezența nodulilor reumatoizi sau cu apariție precoce a unor artrite specifice (coloana cervicală și șoldul). De regulă severă, această grupă poate avea distrucții articulare precoce.

Forma fără FR poate fi cronică, dar este adesea ușoară, fără distrucții articulare.

Forma pauciarticulară, cu debut înainte de 4-6 ani (cu predilecție la fete), adesea cu AAN prezenți (până la 90%), este ușoară în cca. 80% din cazuri (20% prezintă afectări articulare adiționale și pot evolua sever), dar este grevată de iridociclita cronică, ce apare la 1/3 din cazuri în primii 5-10 ani de la debut și care – de regulă – nu are nici o relație cu evoluția artritei. Mulți copii, tratați corect, evoluează favorabil, cu remisiuni precoce (sunt însă și cazuri, 15-20%, ce pot merge până la orbire).

Forma cu debut la vârsta de peste 8 ani (premominantă la băieți), cu serologie negativă pentru AAN sau FR, are o evoluție mai puțin cunoscută. Mulți copii au remisiuni îndelungate, alții însă evoluează către o spondiloartropatie cronică, anchilopoietică (morbiditatea majoră a acestui grup), eventual sindrom Reiter sau boală inflamatorie intestinală cronică. Peste 75% dintre aceștii copii au antigenul de histocompatibilitate HLA-B27.

În general, se consideră că în formele primar articulare, procesul activ diminuă cu vârsta, încetând la pubertate în cca. 95% din cazuri (doar în câteva cazuri persistă la vârsta adultă), astfel încât după pubertate, problemele sunt legate de leziunile articulare reziduale. Cazurile care debutează după vârsta de 12-13 ani sunt considerate a prefigura AR a adultului. Aceste date diferă de unele studii care conchid că în SUA, în ciuda tratamentului, cca. 45% dintre ARJ vor avea o afectare activ persistentă și la adultul tânăr, adesea cu severă limitare funcțională (15).

Copiii cei mai predispuși la handicap permanent sunt cei cu sinovită nemitentă, cu implicarea șoldului sau cu FR prezent, cei cu afectare precoce a articulațiilor mici ale mâinii și piciorului, și cei diagnosticați și tratați tardiv.

ARJ evoluează cu exacerbări și remisiuni sau poate continua ani în șir.

- Moartea este neobișnuită (se notează mai ales în forma sistemică, prin cardită persistentă sau prin amiloidoză renală). În SUA, cauza ar fi mai ales infecția gravă („copleșitoare") la copilul aflat sub imunosupresoare.

Fanconi insistă asupra evoluției potențial severe a rujeolei și varicelei.

- Anemia, comună în boala activă sau cu evoluție prelungită, nu răspunde de obicei la administrarea de fier (p.o. sau parenteral). Ea poate fi exacerbată de sângerările gastrointestinale provocate de AINS.

Asocierea anemiei cu deprimarea celorlalte serii ridică suspiciunea de malignitate (rareori anemia este rezultatul hemolizei).

Complicații

Complicațiile specifice pot apărea în funcție de subgrupa clinică de ARJ (unele au fost menționate deja):

- dezvoltarea LES în evoluția formei poliarticulare;
- sindromul activării macrofagelor, complicație rară în forma sistemică (cu anemie, trombocitopenie sau leucopenie, la un copil cu febră și adenohepatosplenomegalie). Diagnosticul este confirmat de biopsia hepatică sau de măduvă osoasă, iar ciclosporina A s-a dovedit eficace în multe cazuri de acest fel;
- dezvoltarea manifestărilor altor colagenoze sugerează modificarea diagnosticului către boala mixtă a țesutului conjunctiv (sindrom Sharp) sau către colagenoză specifică (LES sau DM).

Complicațiile ortopedice includ:

- inegalitatea lungimii membrelor inferioare (se corectează cu gheată ortopedică);
- chist poplipteu (nu necesită tratament dacă este mic);
- contracturi în flexie, mai ales la genunchi, șold, pumn, impunând controlul medical al artritei, protezarea cu atele adecvate și programe de fizioterapie care să permită alungirea tendonului afectat.

Adaptarea psihosocială poate fi afectată în ARJ:

- mulți copii (comparați cu loturi de control) au probleme de adaptare, de obținere a unei slujbe etc.;
- disabilitatea (neasociată direct cu artrita) poate continua la adultul tânăr până la 20% din cazuri;
- ca și durerea cronică, continuă.

Complicațiile psihologice include neurmarea cursurilor școlare și socializarea, și pot răspunde favorabil la consilierea făcută de specialiști în domeniu.

Dispensarizarea

Este obligatorie și impune colaborarea unei echipe multidisciplinare, cooperarea copilului, familiei și a școlii, urmărirea atentă a bolii și a tratamentului, depistarea precoce a complicațiilor (inclusiv ale celor legate de tratament), cure balneoclimaterice și sanatoriale, sprijin psihologic permanent, orientare socio-profesională etc.

Bibliografie selectivă

1. ARION C., POPESCU V.: *Artrita cronică juvenilă*. Ed. Medicală, Bucureşti, 1984.
2. BĂLGRĂDEAN M.: *Artrita Reumatoidă Juvenilă*. În „PEDIATRIE" Iordăchescu Fl. (sub redacția). Ed. Național, vol. II, p. 1052, 1998.

3. CASSIDY J.T.: *Juvenile Rheumatoid Arthritis*. OSKI's Pediatrics Principles and Practice. 2nd Ed. (1994), McMILLAN, J.A. (Edts.-in-chief). Lippincot Williams and Wilkins, p. 2156.
4. CASSIDY J.T.; PETTY R.E.: *Juvenile Rheumatoid Arthritis*. In „Textbook of Pediatric Rheumatology" 3rd Ed. W.B. Saunders Co., 1995.
5. CIOFU E.P.; CIOFU C.: *Esențialul în pediatrie*. Ed. Medicală Amaltea, p. 438, 1997.
6. FELDMAN B.M. et al: *Seasonal onset of sistemic-onset juvenile rheumatoid arthritis*. In Pediatr. 129:513, 1996.
7. GEORGESCU A.: *Artrita reumatoidă juvenilă*. Curs pentru studenți, UMF „Carol Davila", 2000.
8. GEORGESCU A. et al: *Tratamentul bolilor autoimune* – Raport la cel de-al patrulea Congres Național de Pediatrie, Sibiu, 1998.
9. GIANINI E.H. et al: *Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis*. N. Engl. J. med. 326:1043, 1992.
10. HOLLISTER J.R.: *Juvenile Rheumatoid (Chronic) arthritis*. „Current Pediatric Diagnosis and Treatment". HAY, W.W. Jr. et al (edts) 13th-14th Ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill, p. 715, 1997-1999.
11. HUPPERTZ et al: *Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: Eficacy and effects on cartilage and growth*. J. Pediatr., 127-317, 1995.
12. IAGARU, N.: *Tratamentul cu etanercept în ARJ*, „Terapeutică, farmacologie și toxicologie clinică" Sept. 2004, vol. XIII nr. 3.
13. ILOWITE, N.T.: *Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis*. Pediatrics, 2002, 109:p. 109-115.
14. KREDICH D.W.: *Juvenite Rheumatoid Arthritis*. RUDOLF'S PEDIATRICS 20th Ed., Rudolph, A.M. (Edts. in chief). Appleton and Lange, p. 479, 1996.
15. KUGATHASAN S. et al.: *Liver biopsy findings in pacients with juvenile rheumatoid arthritis receiving long term weekly methotrexate therapy*. J. pediatr., 128:149, 1996.
16. LOVELL, D.J. et al.: *Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis*. N. Engl. J. Med. 2000; 342:p. 763-769.
17. MANNERS P.J. et. al.: *Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12 years-old children in urban Australia*. Pediatrics, 96:84, 1996.
18. MILLER, M.L.: *Rheumatic Diseases of Childhood*. In Nelson Textbook of Pediatrics. 17-th Ed. B. Saunders Co. 2004, p. 798.
19. MILLER M.L., CASSIDY J.T.: *Juvenile Rheumatoid Arthritis*. NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS, 16st Ed. BEHRMAN R.E. et. al (Edts.) W.B. Saunders Co., p. 704, 2000.

20. MOUY. R. et al: *Efficacy of cyclosporin A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis.* Report of five cases. J. Pediatr., 129:750, 1996.
21. POPESCU V. (sub redacția): *Algoritm diagnostic și terapeutic în pediatrie.* Ed. Medicală Amaltea, București, 1999.
22. SCHALLER J.G.: *Juvenile Rheumatoid Arthritis.* In NELSON TEXT BOOK OF PEDIATRICS. Behrman, R.E. et al (Edts.) 14th Ed. W.B. Saunders Co. 1992, p. 612, and 15th Ed. 1996.
23. STROESCU V.: *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Ed. a VI-a. Ed. Medicală, 1999.
24. WALLACE C.A. et al.: *Increased risk of facial scars in children taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* J. Pediatr. 125:819, 1994.

12.3. SINDROMUL KAWASAKI (SINDROMUL ADENO-MUCO-CUTANAT) (M. Craiu)

Sindromul Kawasaki (SK) a fost descris pentru prima dată în Japonia în anul 1967 [1] și s-a crezut că afectează exclusiv copiii din rasa galbenă. Studii ulterioare au confirmat existența acestuia și la copiii de alte rase, date raportate de CDC Atlanta punând în evidență faptul că la asiatici și negri, frecvența bolii este de 6 și respectiv 1,5 ori mai mare decât la albi [2].

Epidemiologie

80% din pacienți au vârsta sub 5 ani: cel mai tânăr pacient cu diagnosticul confirmat de SK a fost descris în Japonia și avea 30 de zile [4]; băieții sunt de 1,5 ori mai frecvent afectați decât fetele; cazurile cu evoluție letală au fost descrise mai frecvent la băieți. La copiii sub 5 ani sunt descrise anual 108 cazuri noi la 100 000 copii în Japonia și 9,2 la 100 000 în SUA [3]

Etiologie

Etiologia este controversată. Studii recente au eșuat în ceea ce privește stabilirea cu certitudine a producerii SK prin *Chlamidia pneumoniae* [5]. Această idee a venit din cardiologia de adulți, actualmente acest germene patogen fiind incriminat în geneza aterosclerozei și atacurilor cardiace de tip ischemic [6]. Alți germeni incriminați în etiologia SK (dar până în prezent nici unul nu a fost cu certitudine dovedit ca fiind agentul etiologic al SK): streptotocul β-hemolitic, *Streptococcus sanguis*, stafilococul auriu, *Salmonella, Yersinia pseudotuberculosis, Propionibacterium acnes*, rickettsii, leptospire, Candida, virusul sincițial respirator, virusul Epstein Barr, virusul herpetic tip 6, adenovirusul tip 3, echovirus tip 11, retrovirusuri, virusul hepatitic B, parvovirusul B19, toxoplasma, diverse substanțe chimice: mercur, detergenți (în special cei folosiți la curățatul covoarelor), antibiotice (tetraciclina), praful de casă (acarieni).

Ceea ce se știe cu certitudine este faptul că SK este o afecțiune apărută la copiii cu o anumită predispoziție genetică (vezi predominanța la rasa galbenă) și care suferă, în mod acut, pe termen scurt, de o tulburare imunologică. Anomaliile imunologice descrise în literatură sunt citate în tabelul 2.

Manifestări clinice

SK poate fi descris ca o afecțiune ce evoluează în trei etape:

O fază acută, de scurtă durată (1-2 săptămâni), în care există febră înaltă, rezistentă la antipiretice și neinfluențată de antibiotice. Febra este urmată de apariția unei erupții polimorfe (rubeoliformă, scarlatiniformă sau cu aspect de eritem multiform), de hiperemie și fisurare a buzelor și mucoasei bucale, de adenopatie laterocervicală și de eritem + tumefacție a palmelor și plantelor (*sindrom adeno-muco-cutanat*) (vezi tabelul 1). În afara acestor manifestări clinice (acestea sunt considerate Criterii Clinice Majore și folosesc la precizarea diagnosticului în cazurile tipice de SK) mai există și alte fenomene mai rar descrise (tabelul 3).

În faza acută a bolii apar manifestări de afectare miocardică (îmbrăcând tabloul clinic al unei miocardite acute, tranzitorii): zgomote cardiace asurzite, tahicardie sinusală, ritm de galop, sufluri cardiace. Afectarea pericardică este diagnosticată echografic la 30% din pacienți, cei mai mulți fiind asimptomatici, frecătura pericardică apărând rar, iar tamponada cardiacă fiind descrisă în mod excepțional. Deși 30-50% din bolnavi au dilatare minimă, difuză a coronarelor, doar 15-20% din bolnavi dezvoltă anevrisme coronariene propriu-zise (definite conform JHF [8] drept coronare cu diametrul intern peste 3 mm la copilul sub 5 ani sau dilatare la o valoare mai mare de 150% din calibrul segmentului coronar adiacent zonei dilatate). Acestea apar la aproximativ 10 zile de la debutul bolii (între 1 și 3 săptămâni). Pot să apară anevrisme și în alte artere: renale, brahiale, axilare, iliace, femurale.

Tabelul 1. Manifestări clinice majore în sindromul Kawasaki – după [7]

Febră înaltă (30°C sau mai mult) care durează cel puțin 5 zile[1].
Modificări la nivelul extremităților (în faza inițială edem și eritem al plantelor și palmelor, apoi, după 10-15 zile, descuamare cutanată la acest nivel.
Exantem polimorf
Congestie conjunctivală bilaterală
Modificări la nivelul buzelor și a cavității bucale (buze uscate, crăpate, roșii, hiperemie a mucoasei bucale, limbă zmeurie)
Adenopatie cervicală nonsupurativă

[1] pacienții care au febră și cel puțin 4 din celelalte criterii pot fi diagnosticați ca având SK tipic. Dacă au febră și mai puțin de 4 criterii, pot fi diagnosticați ca SK dacă au anevrisme coronariene la echocardiografia 2D.

Tabelul 2. Anomalii imunologice descrise la pacienții cu sindrom Kawasaki

Creşterea reactanților de fază acută
Activarea complementului
Complexe imune circulante
Activarea celulelor endoteliale
Exprimarea moleculelor de adeziune [ICAM]
Exprimarea proteinelor din clasa HLA II
Infiltrare endotelială cu:
Macrofage
Celule $CD4^+$ activate
Limfocite B
Limfocite producătoare de IgA
Limfocite T
Scăderea nivelelor circulante de $CD8^+$
Activarea $CD4^+$
Proliferarea şi deleția policlonală a unei populații speciale de limfocite T $CD8^+$ (V beta 2 restricționate)
Expresie crescută a CD45RO la nivelul $CD8^+$
Limfocite B
Activare policlonală
Producție crescută de citokine
IFN-gamma, TNF-alfa
IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10
Niveluri crescute de neopterină
Niveluri crescute de receptori solubili pentru TNF
Autoanticorpi
Anticorpi îndreptați împotriva neoantigenelor induse de citokine la nivel endotelial
Anticorpi împotriva citoplasmei neutrofilelor
Anticorpi anticardiolipinici
Anticorpi IgM împotriva miozinei miocardice

O *fază subacută*, care durează 6-8 săptămâni, în care bolnavul a devenit afebril, are descuamare tegumentară la nivelul palmelor şi plantelor, şi prezintă o creştere marcată a numărului de trombocite (trombocitoză). În această etapă, cei care au avut afectare severă miocardică sau anevrisme coronariene gigante (la momentul inițial al diagnosticului) pot prezenta complicații grave: infarct miocardic, disritmii severe, moarte subită.

O *fază cronică*. Primul an de la debut este mai important, deoarece în acest interval sunt descrise 73% din cazurile de infarct miocardic la copiii cu SK [8]. Cei care au diametre ale anevrismelor peste 8 mm sunt la risc pentru infarct, disritmii, moarte subită. La majoritatea bolnavilor regresează, fie total, fie cu un oarecare grad de stenoză coronariană (vezi şi tabelul 4 privind stadiile evolutive din punct de vedere morfopatologic + corelațiile clinice ale acestora).

Tabelul 3. Alte manifestări asociate SK

Manifestări clinice	Modificări de laborator
Miocardită	Reactanți de fază acută crescuți
Pericardită	Creşterea numărului de trombocite (de obicei după o săptămână de la debut)
Angor sau infarct miocardic	Proteinurie şi leucociturie – cu urine sterile!
Diaree, vărsături, dureri abdominale	ASLO cu valori normale
Hidrops de colecist	
Ileus paralitic	
Icter obstructiv	
Uveită	
Uretrită	
Meningită aseptică, convulsii, comă, pareză de facial sau de frenic, paralizii ale extremităților, surditate de tip senzorial	
Sindrom Raynaud tranzitoriu, gangrenă a degetelor (de la mâini şi picioare)	
Cruste sau vezicule la nivelul cicatricii BCG	
Artralgii, tumefacții articulare	

Tabelul 4. Stadializarea modificărilor morfopatologice în sindromul Kawasaki (după [9])

Stadiul 1 (0-9 zile)
Angeită la nivelul microcirculației
Endarterită acută şi perivasculită a arterelor coronare
Pericardită, endocardită, valvulită
Miocardită, cu afectare şi a sistemului excitoconductor atrioventricular
Cauze de deces: insuficiență cardiacă şi tulburări grave de ritm
Stadiul 2 (12-25 zile)
Proliferare intimală la nivelul coronarelor
Panvasculită a arterelor coronare cu apariția de anevrisme şi trombi
Miocardită, endocardită, pericardită
Cauze de deces: idem stadiul 1 + infarct miocardic şi ruptură de anevrism
Stadiul 3 (28-31 zile)
Proces de granulație la nivelul arterelor coronare
Îngroşarea intimală marcată la nivel coronarian
Rezoluția rocesului de angeită de la nivelul microcirculației
Cauză de deces: infarct miocardic
Stadiul 4 (40 de zile – 4 ani)
Leziuni cicatriciale, stenoză, calcificare şi recanalizare la nivelul coroanrelor
Fibroză miocardică şi endocardică
Cauză de deces: infarct miocardic

Diagnostic diferențial

Deoarece nu este cunoscută etiologia SK, nu există teste care să pună cu certitudine diagnosticul pozitiv. De aceea, diagnosticul diferențial este foarte important. Afecțiuni care pot mima SK în faza acută sunt: exanteme virale sau rickettsiene (rujeolă, mononucleoză infecțioasă, febra pătată a Munților Stâncoși), scarlatina, leptospiroza, șocul toxic stafilococic (Toxic Shock Syndrome – TSS). Șocul septic, sindromul Hennoch-Schönlein, artrita reumatoidă, sindromul Stevens-Johnson, reacții medicamentoase, hipersensibilizarea la mercur.

Tratament

La ora actuală, majoritatea autorilor recomandă asocierea de gamma-globuline de uz intravenos cu aspirină (s-a dovedit că administrarea acestei asocieri de medicamente scade de 10 ori riscul de afectare coronariană [11]). Aspirina se administrează în doză mare 80-100 mg/kg/zi în 4 prize, până când pacientul rămâne afebril 3 zile. Ulterior se scade doza de aspirină la 3-5 mg/kg/zi în priză unică, timp de 6-8 săptămâni sau până la normalizarea VSH și a numărului de trombocite. Se poate opri administrarea acestei doze mici de aspirină (cu efect antiagregant) la toți copiii care nu mai au anomalii coronariene. În caz contrar se continuă indefinit tratamentul cu aspirină. La unii pacienți cu risc crescut (vezi tabelul 5) se adaugă și warfarină.

Gamma-globulina se poate da fie 2 g/kg în perfuzie lentă timp de 12 ore (aceasta este metoda preferată), sau 400 mg/kg/priză timp de 4 zile consecutiv, în perfuzie lentă timp de 2 ore [11].

Evoluție și complicații

Alături de complicațiile deja descrise, în prim plan se află infarctul miocardic. Pacienții aflați în clase crescute de risc (vezi tabelele 4, 5) pot să prezinte în mod neașteptat infarct miocardic. Rata de deces la primul infarct este 22%, dar crește semnificativ la infarcte ulterioare.

La copiii mici, manifestările clinice sunt nespecifice: grețuri, vărsături, paloare, transpirații profuze, plâns neconsolabil. Copiii mai mari acuză dureri abdominale sau precordiale. Datorită acestui aspect, este necesară obținerea unei EKG (supradenivelare importantă a segmentului ST, inversarea undei T, unde Q anormale), determinarea enzimelor musculare (creatin-fosfokinaza [CPK] crescută) și efectuarea unei echocardiografii (vizualizarea unui tromb coronarian și a diskineziei miocardice). În cazurile cu debut recent (sub 12 ore) se va încerca tromboliza cu streptokinază, urokinază sau TPA (tissue plasminogen activator), asociate cu PEV continuă cu heparină. Angioplastia percutană cu sondă cu balonaș nu este suficient studiată la copil.

La pacienții selectați se face by-pass coronarian, folosind arteră gastroepiploică sau mamară internă (au permeabilitate mult mai bună decât safena și pot să crească o dată cu pacientul).

Tabelul 5. Clase de risc la pacienții cu sindrom Kawasaki (conform Third International Kawasaki Disease Symposium, 1991)

Nivel de risc 1. ***Pacienți care nu au afectare coronariană decelabilă în nici o etapă a bolii***
La aceștia nu se recomandă continuarea tratamentului – cu doză antiagregantă de aspirină – mai mult de 6-8 săptămâni. Aceștia vor fi încurajați să desfășoare o activitate fizică normală, după vindecare. Datele actuale sugerează că dispensarizarea îndelungată (mai mult de 1 an de la episodul acut) este inutilă. Coronarografia nu este necesară.
Nivel de risc 2. ***Pacienți care au afectare coronariană tranzitorie, doar în faza acută, cu regresie în primele 1-2 luni de la debut.***
Tratamentul antiagregant nu pare să aducă beneficii în cazul continuării ulterior regresiei anevrismelor. Și aceștia vor fi încurajați să desfășoare o activitate fizică normală, după vindecare. Anterior vârstei de 10 ani se va efectua un test de efort, pentru a evalua limitele în care își vor putea desfășura activitățile în cursul vieții de adult. Dispensarizarea îndelungată, la intervale largi de timp (3-5 ani), pare a fi necesară deoarece nu există încă suficiente date despre evoluția în timp a coronarelor ce au avut anevrisme (se pare că nu răspund normal la testele de dilatare cu agenți vasodilatatori – de ex. nitroglicerină). Coronarografia este necesară la acei copii care au semne clinice sau paraclinice de ischemie miocardică.
Nivel de risc 3. ***Pacienții care au afectare coronariană persistentă – anevrism unic de dimensiune redusă (sub 8 mm diametru intern) la nivelul uneia din arterele coronare principale***
La aceștia se recomandă continuarea tratamentului – cu doză antiagregantă de aspirină – până la regresia totală a anevrismului. Tratamentul poate continua indefinit, fiind necesară oprirea lui doar în cazul unei varicele (pentru a evita riscul apariției sindromului Reye). Pe durata opririi aspirinei (~2 săptămâni) se va administra dipiridamol 2-5 mg/kg în 3 prize zilnic. Anterior vârstei de 10 ani acești copii pot avea activități fizice normale. În a 2-a decadă de viață este necesară efectuarea unui test de efort. Dispenarizarea complexă va fi efectuată anual.
Nivel de risc 4. ***Pacienții care au unul sau mai multe anevrisme de mari dimensiuni (peste 8 mm) sau multiple anevrisme la nivelul arterelor coronare principale, DAR fără stenoză coronariană sau ocluzie coronariană prin tromboză.***
La aceștia se recomandă tratament cu doză antiagregantă de aspirină – singură sau asociată cu warfarină. Anterior vârstei de 10 ani, nu sunt necesare restricții în activitatea fizică. Dispensarizarea complexă (inclusiv Holter și test de efort) va fi efectuată la 6 luni interval. În condiții speciale, este necesară coronarografia, deoarece echografia nu este suficient de sensibilă în depistarea leziunilor obstructive coronariene.

Nivel de risc 5. ***Pacienți care au stenoză coronariană confirmată prin angiografie***

Se recomandă tratament cu dozuă antiagregantă de aspirină. În cazul existenței și a anevrismelor gigante se va asocia la aspirină și warfarina. Va fi evitat dipiridamolul, deoarece la aceşti bolnavi cu leziuni obstructive el poate produce „furt coronarian". Cei care au crize de angor vor primi blocante de canale de calciu, nitriți sau β-blocante. Dispensarizarea complexă (inclusiv Holter și test de efort) va fi efectuată la 6 luni interval. Vor fi evitate eforturile fizice.

Bibliografie selectivă

1. KAWASAKI T., KOSAKI F. et al.: *A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLSN) prevailing in Japan*, Pediatrics, 54: 271-6, 1974.
2. MASON W.H., SCHNEIDER T. et al.: *The epidemiology and etiology of Kawasaki disease*, Cardiol Joung, 1: 196-205, 1991.
3. TAUBERT K.A., ROWLEY A.H. et al: *A 7-year (1984-1990) United States survey of Kawasaki disease*. In: Proceedings of the 4th International Kawasaki Disease Symposium. Dallas: American Heart Association, 1993.
4. YANAGIHARA H., NAKAMURA Y., KAWASAKI T. et al.: *Epidemiology of Kawasaki disease in Japan*. Tokio: Japan Kawasaki Disease Research Center, 1995.
5. SCHRAG S.J., BESSER R.E. et al.: *Lack of association between Kawasaki syndrome and Chlamidia pneumoniae infection: an investigation of a Kawasaki syndrome cluster in San Diego County*, Pediatr Infect Dis J. 19: 17-22, 2000.
6. MEISSNER C.H., LEUNG D.Y.M.: *Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome*. Pediatr Infect Dis J, 19:91-4, 2000.
7. Committee on Rheumatic Fever; Endocartitis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young. American Heart Association. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. Circulation; 87: 1776-80, 1993.
8. The Study Committee on Cause of Kawasaki Disease, Japan Heart Foundation. Kawasaki Disease Epidemiological Data Book. Tokyo: Soft Science Publications, 1986.
9. FUJIWARA H., HAMASHIMA Y.: *Pathology of the heart in Kawasaki disease*. Pediatrics, 61:100, 1978.
10. KATO H., KOIKE S. et al.: *Kawasaki disease: effect of treatment on coronary arteries*, Pediatrics, 63: 175-9, 1979.

11. NEWBURGER J.W., TAKAHASHI M. et al.: *A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome*, N. Enl J. Med, 324: 1633-9, 1991.

12.4. PURPURA SCHÖNLEIN - HENOCH

(I. Ardeleanu, M. Ritivoiu)

Definiție. Purpura Schönlein - Henoch (PSH) este o vasculită autoimună, IgA mediată care afectează vasele sanguine mici de la nivelul pielii, articulațiilor, tractului gastrointestinal și renal. Este cea mai frecventă purpură netrombocitopenică la copil. Sinonime: purpura anafilactoidă, purpura reumatoidă, purpura alergică, vasculita leucocitoclazică.

Etiopatogenia bolii nu este complet elucidată până în prezent, dar s-a observat că PSH apare frecvent după infecții virale de căi aeriene, după infecții cu *Mycoplasma pneumoniae*, streptococ hemolitic, *Campylobacter enteritis, Legionella*, diverse virusuri (varicelo-zosterian, rujeolic, rubeolic, virusul Epstein–Barr, adenovirusuri, parvovirusuri), vaccinări, înțepături de insecte, alergii la diferite alimente (ciocolată, ou) sau medicamente (penicilină, eritromicină, aspirină, fenitoină, sulfamide, tiazide), expunere la frig.

Boala este mai frecventă la copii cu vârsta între 2 și 8 ani, afectând preponderent sexul masculin (sex ratio = 1,5 - 2/1). Apare mai frecvent în lunile de iarnă, primăvară, toamnă. Boala este mediată de complexele imune. Tehnici de imunofluorescență au arătat depozite de IgA și C_3 la nivelul vaselor mici din tegumente și glomeruli renali (vasculită și perivasculită).

În faza acută a bolii s-au identificat niveluri serice crescute de TNF-α (factor de necroză tumorală-α), precum și de IL-1și IL-6 (interleukină 1 și 6) ca mediatori ai procesului inflamator și aproximativ 50% din pacienți prezentau niveluri crescute ale ASLO.

Se vorbește despre o predispoziție genetică legată de un anumit teren HLA (HLA B35, HLA DR4).

Manifestări clinice. Debutul poate fi acut, cu erupție purpurică palpabilă, însoțită de celelalte manifestări, sau insidios, cu apariția semnelor și simptomelor în interval de câteva săptămâni.

În perioada de debut a bolii pot apărea semne nespecifice: febră, alterarea stării generale, anorexie, cefalee, fatigabilitate.

Manifestările tipice sunt:
- manifestări cutanate
- manifestări articulare
- manifestări digestive
- manifestări renale

1. Manifestările cutanate apar în 100% din cazuri, în peste jumătate din cazuri reprezentând primul simptom al bolii. Leziunile apar cel mai frecvent la nivelul membrelor inferioare, în special pe feţele de extensie, pot apărea şi la nivelul regiunii fesiere; au o dispoziţie simetrică, metamerică, distală, periarticulară. Uneori pot apărea la nivelul membrelor superioare, feţei şi abdomenului (în general cruţă faţa, toracele, palmele şi plantele). Erupţia se caracterizează printr-un mare polimorfism al leziunilor: erupţii urticariene sau maculopapuloase eritematoase, elemente purpurice, peteşii, echimoze, mai rar elemente de necroză cutanată. Leziunile cutanate pot conflua în placarde mari. Pot apărea leziuni mai puţin caracteristice, de tipul eritemului polimorf sau a eritemului nodos, leziuni veziculare sau buloase. În formele severe leziunile hemoragice purpurice sau necrotice pot fi accentuate. Leziunile cutanate sunt de obicei nepruriginoase şi pot apărea în valuri eruptive succesive, la intervale variabile, de la câteva zile la 3 – 4 luni.

Circa 25% din cazuri pot prezenta edem nepruriginos localizat de obicei pe faţa dorsală a plantelor, mâinilor şi mai rar la nivelul pleoapelor (mai ales la copiii sub 2 ani). Erupţia purpurică durează între 3 – 10 zile. Uneori poate apărea edem scrotal (poate mima torsiunea de testicul).

2. Manifestările articulare se întâlnesc în circa 70% din cazuri şi constau în artralgii sau artrite ce afectează predilect articulaţiile mari, frecvent sunt afectate articulaţiile genunchilor şi gleznelor; totuşi pot fi afectate şi articulaţiile mâinilor, picioarelor şi articulaţia cotului. Simptomele articulare sunt tranzitorii şi nu determină sechele sau deformări articulare permanente. Ele pot precede rashul în 25% din cazuri.

3. Manifestările digestive pot preceda erupţia sau pot apărea în evoluţia bolii. Durerile abdominale se situează pe locul al doilea în ordinea frecvenţei simptomelor din PSH (în 65% din cazuri). Cel mai frecvent se prezintă ca dureri abdominale colicative, care pot fi severe şi se pot asocia cu vărsături, diaree, sângerare gastrointestinală manifestată ca hematemeză, melenă, hemoragii oculte în scaun. Durerile pot mima abdomenul acut chirurgical. Formele severe pot evolua cu hemoragie şi şoc. Copiii mici prezintă rar simptome gastrointestinale. Complicaţii gastrointestinale posibile: invaginaţie intestinală (de cele mai multe ori ileo-ileală), perforaţie intestinală, infarctizări intestinale.

4. Manifestări renale. Cele mai severe complicaţii ale PSH sunt reprezentate de modificările renale; acestea apar în 50% din cazuri la copiii mari şi numai în 25% din cazuri la copii cu vârsta sub 2 ani. Mai puţin de 2% din cazuri evoluează către boală renală în stadiu terminal. Manifestările renale apar în general în primele 3 luni de la debutul rashului (ele dau nota de gravitate a bolii).

Cea mai frecventă manifestare renală este hematuria macroscopică. Alte manifestări renale: sindrom nefrotic, proteinurie, nefrite acute cu hipertensiune arterială, oligurie edeme. Se pare că apariţia de scaune

cu sânge la cei cu PSH reprezintă un factor de risc pentru afectarea renală. Persistenţa rashului se asociază de asemenea cu nefropatie. Prezenţa proteinuriei şi a hematuriei se asociază cu progresie către insuficienţă renală. 50% din pacienţii care prezintă o combinaţie de simptome nefritice-nefrotice ajung în stadiul final al nefropatiei după 10 ani. La biopsia renală cei care prezintă crescenturi glomerulare au 100% şansa să ajungă în stadiul final al bolii. Aspectul histopatologic renal poate varia de la leziuni glomerulare minime până la glomerulonefrite severe, care nu pot fi deosebite de nefropatia IgA.

Alte manifestări clinice: - manifestări sistemice rare: hepatosplenomegalie, infarct miocardic, hemoragie pulmonară, revărsat pleural.

– manifestări SNC: sunt foarte rare, dar cu potenţial evolutiv sever. Pot apărea modificări comportamentale, convulsii, deficite neurologice focale, neuropatii periferice, alterarea stării de conştienţă, comă.

Tablou paraclinic. Nu există teste specifice pentru PSH, dar sunt sugestive niveluri serice crescute de IgA (la circa 50% dintre copii). Reactanţii de fază acută (VSH, CRP, fibrinogen) sunt adesea pozitivi.

- hemograma: uneori anemie secundară pierderilor intestinale acute sau cronice, leucocitoză cu neutrofilie şi eozinofilie, trombocitoză moderată (dar cu timp de coagulare normal);
- factorii de coagulare plasmatici în limite normale (factorul XIII este de obicei scăzut, normalizându-se la vindecarea bolii);
- complexe imune circulante crescute;
- C_3 scăzut;
- uree normală sau moderat crescută (nefropatia se poate asocia şi cu creşteri ale creatininei serice);
- în unele cazuri crioglobuline şi factor reumatoid prezent;
- anticorpi antinucleari absenţi;
- uneori titru ASLO crescut;
- prezenţa anticorpilor anticardiolipină şi antifosfolipidici cresc riscul de coagulare intravasculară;
- examenul scaunului pentru hemoragii oculte;
- ecografia abdominală şi tranzitul baritat sunt utile în formele cu manifestări gastrointestinale intense.

Urinar:

- hematurie micro- sau macroscopică,
- proteinurie moderată,
- cilindrurie
- scăderea capacităţii de concentrare a urinii
- scăderea clearance-ului la creatinină.

În cazul nefropatiei, biopsia renală evidenţiază depozite mezangiale de IgA şi uneori prezenţa de C_3, fibrină şi IgM. PBR este indicată în prezenţa sindromului nefrotic, a deteriorării rapide a funcţiei renale, a unui sindrom nefritic persistent (cu hematurie macroscopică, HTA sau IRA).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe biopsia de la nivelul tegumentelor afectate (angeită leucocitoclazică a vaselor mici) şi renală (leziuni glomerulare cu distribuţie focală, mai rar segmentală sau difuză, fie sub forma proliferării mezangiale, fie cu formare de semilune epiteliale). Triada clinică clasică întruneşte: erupţie purpurică (mai ales la nivelul membrelor inferioare), dureri abdominale şi manifestări renale sau articulare.

Diagnosticul diferenţial se va face, în funcţie de manifestările clinice preponderente, cu următoarele afecţiuni:

- abdomen acut în cazul manifestărilor digestive;
- meningococcemie, septicemii, purpură trombocitopenică idiopatică, reacţii alergice la medicamente, eritem polimorf, urticarie, endocardită bacteriană în cazul manifestărilor cutanate;
- reumatism articular acut, artrită reumatoidă, LES în cazul manifestărilor articulare;
- glomerulonefrită acută poststreptococică, sindrom hemolitic - uremic în cazul manifestărilor renale.

Tratamentul PSH este în general simptomatic şi igieno-dietetic (nu există un tratament specific) şi constă în:

- repaus la pat;
- eradicarea focarelor infecţioase, în special streptococice (cu antibiotice);
- evitarea vaccinărilor minimum 1 an de la debut;
- hidratare adecvată şi restricţia aportului de sodiu (mai ales în formele cu hipertensiune arterială sau în tratamente cu corticoizi);
- antitermice şi antiinflamatoare nesteroidiene (paracetamol, ibuprofen). Aspirina se va utiliza doar în caz de apariţie a manifestărilor trombotice;
- corticoterapia (oral sau i.v.), în doză de 1-2 mg/kgc/zi, reduce edemul şi durerea, dar nu influenţează durata evoluţiei şi nici frecvenţa recidivelor. Se recomandă în următoarele situaţii:
  - afectări gastrointestinale severe (hemoragii importante, dureri intense)
  - prezenţa sindromului nefrotic
  - edeme masive, mai ales la nivelul scalpului sau scrotului
  - manifestări neurologice
  - epanşament pleural hemoragic
- imunosupresive (ciclofosfamidă, azatioprină, ciclosporină) în formele cu afectare renală persistentă, acestea fiind însă controversate
- hemodializă sau plasmafereză în afectări renale severe
- intervenţia chirurgicală se recomandă în caz de invaginaţie intestinală (care poate răspunde favorabil şi la insuflaţia cu aer sau la administrarea bariului pentru examenul radiologic) sau torsiune de testicul.

Evoluţie şi complicaţii. Boala prezintă pusee evolutive (recurenţele apar la circa 40% din cazuri, de obicei în primele 6 săptămâni de la debut), care alternează cu perioade de remisiune, marea majoritate a cazurilor mergând spre vindecare (boală autolimitată pe durata de 4 – 6 săptămâni). Pacienţii cu hematurie şi proteinurie persistentă şi cei cu sindrom nefritic-nefritic au risc crescut de a dezvolta insuficienţă renală cronică (IRC), cu deces în uremie terminală, de aceea se recomandă urmărirea îndelungată a copiilor cu afectare renală (examene de urină repetate, pentru a monitoriza funcţia renală; PBR cu valoare şi pentru estimarea prognosticului). Afectarea renală, prezentă la 5% din cazuri, este principala complicaţie pe termen lung (circa 2% din cazuri evoluează către IRC).

Mortalitatea, extrem de scăzută, în faza acută a bolii, se datorează fie perforaţiei intestinale, fie hemoragiei cerebrale.

Prognosticul este excelent în formele fără afectare renală, neurologică sau digestivă.

Bibliografie selectivă

1. MILLER M.L., PACHMAN L.M. – *Henoch-Schönlein Purpura*, in „Nelson – Textbook of Pediatrics" 17th Ed., Behrman, R.E.; Kliegman, R.M.; Jenson H.B. (Edts.) W.B. Saunders Co., 2004, p. 826 - 828.
2. SABĂU I. – *Glomerulonefrita acută din purpura Henoch-Schönlein* în Pediatria – Tratat (sub red Ciofu E.P.; Ciofu C.), Ed. I, Ed. Medicală, 2001, p. 664 - 665.
3. ŞERBAN M. – *Purpura anafilactoidă Schönlein - Henoch* în Pediatria – Tratat (sub red. Ciofu E.P.; Ciofu C.), Ed. I, Ed. Medicală, 2001, p. 838 - 841.
4. KRAFT D.M., McKEE D., SCOTT C. – *Henoch-Schönlein Purpura: a review*. Am Fam Physician 1998 Aug; 58 (2): 405 – 8, 411.
5. IAGĂRU, N. – *Reumatologie pediatrică*. Ed. Medicală Amaltea, 2003, p. 224 – 228.
6. *WALKER, W.A. et al.* – *Henoch* - Schönlein Purpura. Gastrointestinal Diseases, Pathophysiology, Diagnosis, Management, 3rd Ed. 2000, p. 657 – 660.

13. METABOLISM

13.1. BOLILE METABOLICE EREDITARE

(A. Georgescu, A. Arion)

Introducere

Bolile metabolice ereditare (BME) au fost mult timp considerate ca un domeniu rezervat unui număr restrâns de specialişti. Au contribuit la aceasta, pe de-o parte raritatea fiecărei entităţi clinice luate separat (extrema lor varietate face ca frecvenţa lor globală să fie de aproximativ 1/10 000 naşteri), iar pe de altă parte, complexitatea metabolismului intermediar (deşi diagnosticul unei BME nu cere nicidecum cunoaşterea amănunţită a reacţiilor biochimice).

O altă idee preconceputâ este (încă) aceea că bolile metabolice ereditare sunt apanajul nou-născutului. În realitate, în aproximativ o treime din cazuri, ele sunt descoperite la sugar, copilul mare sau chiar la adult!

În fine, caracterul ereditar nu implică în mod obligatoriu existenţa unei consaguinităţi sau altor cazuri asemănătoare în familie, bolile metabolice apărând cel mai adesea sub forma unor cazuri sporadice din cauza numărului restrâns de fraţi şi surori în familiile moderne.

Fiziopatologie

În funcţie de mecanismul lor patogenic, bolile metabolice pot fi grupate în trei mari categorii:

1. *Mecanism toxic*

În acest grup, manifestările clinice, acute sau cronice, sunt rezultatul acumulării progresive a unuia sau mai multor produşi toxici, în amontele unui blocaj enzimatic (deficit enzimatic).

Apare astfel, o veritabilă intoxicaţie endogenă ale cărei efecte se manifestă asupra diferitelor organe: sistem nervos (letargie, comă, ataxie, retard mental), tub digestiv (vărsături), ficat (insuficienţă hepato-celulară, sindrom Reye), rinichi (tubulopatie, insuficienţă renală), măduvă osoasă hematogenă (leucopenie, trombocitopenie, pacitopenie sau complicaţii trombo-embolice). Aceste boli sunt caracterizate prin existenţa unui *interval liber* necesar acumulării produsului toxic în organism.

Principalele afecţiuni sunt reprezentate de:

- aminoacidopatii (fenilcetonurie, leucinoză, homocistinurie, tirozinemie). Diagnosticul de laborator este realizat cu ajutorul cromatografiei aminoacizilor plasmatici şi urinari;
- acidurii organice: acidemia metilmalonică, acidemia propionică, acidemia izovalerică, deficite multiple de carboxilază biotin

sensibilă etc. Diagnosticul biologic se bazează pe cromatografia acizilor organici urinari;
- deficite urinare ale ciclului ureei, reprezentate în special de deficitul de ornitină-carbamil-transferază (OCT), citrulinemie, hiperargininemie etc. Produsul toxic care se acumulează în organism este amoniacul, diagnosticul obţinându-se prin dozarea amoniemiei;
- galactozemie – deficitul interesează enzimele metabolismului galactozei; galactoză-fosfat-uridill-transferază, galactokinază, glactoză-epimerază, şi conduce la acumularea plasmatică de galactoză 1-fosfat, galactoză şi galactizol.

Toate aceste afecţiuni sunt transmise pe cale autosomal-recisivă, cu excepţia deficitului OCT, a cărui transmitere este legată de cromozomul X.

Manifestările clinice pot fi:
- *acute*: neurologice (ataxie, accese de hipotonie, comă, dezorientare temporo-spaţială), digestive (vărsături, dificultăţi alimentare) etc;
- *cronice*: anomalii cutanate, scheletice, oculare (homocistinuria), hepato-renale (tirozinemia de tip I) sau neurologice quasiexclusive (fenilcetonuria).

Tabloul clinic poate fi, de asemenea, cel al unei „intoxicaţii" cronice, punctate de accidente acute, realizând o encefalopatie progresivă, agravată de decompensări acute (hiperamoniemie cronică complicată cu episoade de comă hiperamoniemică severă).

2. *Deficit energetic*

Bolile din această categorie sunt rezultatul unui deficit de producţie sau de utilizare a energiei celulare.

Anomaliile (defectele) biochimice sunt situate fie la nivelul metabolismelor intermediare ale principalelor substrate metabolice celulare: glucoza (anomalii ale glicogenolizei, glicolizei, ciclului Krebs, neo-glucogenezei) şi acizi graşi (anomalii ale beta-oxidării mitocondriale a acizilor graşi), fie la nivelul lanţului respirator mitocondrial care reprezintă calea finală comună a tuturor sistemelor energetice celulare.

Manifestările clinice pot fi acute, în situaţii în care nevoile energetice sunt crescute (ca de exemplu hipermetabolismul care caracterizează infecţiile intercurente sau postul prelungit). Este cazul anomaliilor neoglicogenezei, glicogenolizei şi cetogenezei. Alteori, aceste boli evoluează într-un mod cronic, interesând organele mari consumatoare de energie cum sunt creierul, miocardul şi muşchii scheletici.

Un grup aparte în cadrul acestei categorii este reprezentat de citopatiile mitocondriale – afecţiuni complexe, poliviscerale şi multisistemice, putându-se manifesta la orice vârstă, prin orice asociere de simptome. Diagnosticul lor se bazează pe evidenţierea unei acidoze lactice, a unei anomalii a ciclului de oxidoreducere şi este confirmat de biopsia musculară. O altă particularitate este aceea că modul lor de transmitere poate fi exclusiv matern (când mutaţia genetică priveşte ADN-ul mitocondrial – de origine maternă).

3. *Deficit de sinteză sau de catabolism al unor molecule complexe*
În această categorie sunt întâlnite:
- bolile peroxizomale (afectează sinteza de colesterol, acizi biliari, eter, lipide şi degradarea acizilor graşi cu lanţ lung sau ramificaţi, cum ar fi acidul fitanic);
- bolile lizozomale (sfingolipidoze, oligazaharidoze, boala Niemann-Pick, boala Krabbe, boala Gaucher – deficit de cerebrozidază – precum şi boala Fabry);
- deficite ereditare de glicozilare a proteinelor: CDG (carbohydrate deficient glycoprotein syndromes) – grup polimorf în care principalele manifestări sunt neurologice şi hepatice;
- anomalii ale metabolismului neurotransmiţătorilor (hiperglicinemia fără cetoză, convulsiile piridoxino-dpendente etc.).

Aspecte clinico-biologice

După modul lor de debut se pot distinge schematic trei mari categorii de boli metabolice:
- boli cu debut acut (precoce în perioada neonatală);
- boli cu debut acut tardiv (intermitent);
- boli cronice.

Această diferenţiere didactică nu trebuie să ducă la pierderea din vedere a complexităţii acestor afecţiuni şi a caracterului lor uneori intricat.

A. Bolile cu debut acut în perioada neonatală

La nou născut, semnele clinice sunt nespecificate: stare generală alterată, dificultăţi alimentare, vărsături, hipotonie, convulsii, comă. Cu toate acestea, câteva elemente pot orienta diagnosticul către o boală metabolică:
- existenţa unui interval liber între naştere şi apariţia semnelor clinice, evocator pentru un mecanism „toxic". Cel mai adesea, este vorba de un nou-născut la termen, eutrofic, a cărui stare generală se degradează progresiv după câteva ore sau zile;
- evoluţia progresivă a semnelor clinice, dificultăţile alimentare şi de supt preced vărsăturile, iar hipotonia şi alterarea progresivă a stării de conştienţă preced convulsiile şi coma. Uneori, în acest context de hipotonie globală, pot apărea accese de hipertonie periferică, ataxie, mişcări de pedalaj, box, mioclonii – tipice mecanismului „toxic";
- discordanţa dintre degradarea clinică progresivă şi absenţa unei cauze evidente infecţioase, anoxic-ischemice, pulmonare etc.;
- lipsa unui răspuns la tratamentul simptomatic instaurat de urgenţă;
- coexistenţa unei dismorfii, a unor malformaţii congenitale. În aceste cazuri, examenele complementare vor fi îndreptate în special în direcţia evidenţierii unei patologii prin deficit energetic sau de sinteză/metabolism a unor substanţe complexe;

- noţiunea de deces(e) inexplicat(e) în cadrul fratriei este utilă dar nu indispensbilă diagnosticului de boală metabolică;
- asocierea unor manifestări viscerale: hepatice (insuficienţa hepato-celulară, citoliză, colestază), cardiace (cardiomiopatie, aritmie), hematologice (leucotrombopenie etc.), mirosul deosebit al urinei nou-născutului – legate de excreţia urinară a unui compus anormal.

În toate aceste cazuri sunt necesare un minimum de examene de laborator: examene de ordin general şi examene metabolice de orientare (screening). Schematic acestea sunt:

1. *Examene sanguine*:
- ionogramă serică, calcemie, fosfatemie;
- teste hepatice (citoliză: TGO, TGP; colestază: GT, PAL, bilirubină totală şi conjugată);
- glicemie (capilară şi dozaj în laborator);
- echilibrul acidobazic (pH sanguin, rezerva alcalină, BE, pCO_2);
- hemogramă, hemostază;
- dozarea acidului lactic şi a amoniemiei plasmatice;
- în plus, se vor recolta 5 ml de sânge într-un tub heparinizat, care va fi centrifugat, apoi congelat la – 20°C. Acest tub va fi destinat examenelor metabolice specifice, într-un laborator specializat.

2. *Examene urinare*:
- pH urinar, proteinurie, glicozurie – depistate cu ajutorul bandeletelor reactive;
- corpi cetonici (bandeletă, ex. Acetest, Ketodiabur, Ketostix);
- ionogramă urinară;
- reacţia DNPH (dinitrofenilhidrazina): [1ml urină + 1 ml apă distilată + 1 ml reactiv] → precipitat gălbui care se formează în cazul leucinozei;
- sulfitest: bandeletă reactivă care depistează prezenţa sulfiţilor, sau reactiv Brandt: detectează prezenţa aminoacizilor cu sulf (cistină, homocistină);
- în plus, se va recolta o micţiune proaspătă, care va fi imediat congelată, precum şi diureza din 24 h, care vor fi adresate unui laborator specializat.

3. *Examene diverse biologice şi paraclinice*:
- EEG;
- ECG, ecocardiografie;
- Radiografie pulmonară;
- Puncţie lombară şi recoltarea (în plus faţă de analiza citologică, biochimică şi bacteorologică) a 1 ml de LCR, care va fi congelat.

Graţie examenului clinic şi acestor examene complementare, pot fi individualizate 5 tablouri clinice distincte. Confirmarea diagnosticului va necesita colaborarea cu un laborator specializat, unde vor fi cerute examenele specifice, în funcţie de patologia suspectată.

Tipul I – *Detresă neurologică neonatală (DNN) cu cetoză, fără acidoză.*

Corespunde leucinozei – cea mai frecventă aminoacidopatie, în care mecanismul patogen este cel „toxic". După un interval liber apar semnele neurologice şi digestive de „intoxicaţie" endogenă, accesele de hipertonie a membrelor, opistotonus, mişcări de pedalare sau de box la un nou-născut hipoton fiind evocatoare pentru diagnostic. Mirosul urinei aminteşte siropul de arţar, de unde şi denumirea anglo-saxonă a bolii (MSUD – Maple Syrup Urine Disease).

Hemograma, ionograma serică şi urinară, gazometria şi dozarea acidului lactic şi a amoniacului sunt normale. Reacţia urinară cu DTPH este intens pozitivă. Confirmarea diagnosticului se face graţie cromatografiei aminoacizilor plasmatici (CAA), care arată o leucinemie > 20 mg/100 ml sau > 1 500 µmol/l, valori ridicate ale celorlalţi 2 aminoacizi ramificaţi: valina şi isoleucină, şi prezenţa, totdeauna patologică a aloizoleucinei.

Tipul II – *DNN cu acidoză şi citoză*

Reprezintă o categorie vastă, în care intră aciduriile organice: aciduria metilmalonică (AMM), propionică (AP) şi izovalerică (AIV) fiind cele mai frecvente, defectele beta oxidării mitocondriale a acizilor graşi, deficitele cetolizei.

În cazul aciduriilor organice, mecanismul patogenic este cel „toxic", dar intervalul liber este mai scurt decât în tipul I. Din punct de vedere clinic, starea generală se agravează rapid, există semne de deshidratare, de acidoză, o hipotermie frecventă, iar hipotonia majoră evoluează rapid, spre comă. Mirosul urinelor este caracteristic în cazul AIV („picioare transpirate"). Din punct de vedere biologic, există o hipo- sau hiperglicemie (diagnostic diferenţial cu diabetul neonatal), o trombopenie, leucopenie, uneori pancitopenie (diagnostic diferenţial cu o infecţie neonatală). Hiperamoniemia este constantă şi uneori majoră (500 – 1500 µmol/l, valorile normale fiind < 50 µmol/l), lactacidemia poate fi eventual uşor mărită (3-5 mmol/l; normal < 2 mmol/l). Diagnosticul specific este făcut de cromatografia acizilor organici (CAO) urinari.

Deficitele beta oxidării acizilor graşi induc o acidoză, o hipoglicemie, o hiperamoniemie, dar cetoza este redusă. Pot coexista o cardiomiopatie, o aritmie cardiacă, uneori o miopatie. Diagnosticul specific este pus prin evidenţierea unei acidurii dicarboxilice (prezenţa în urină a acizilor dicarboxilici), a unei hipocarnitinemii, precum şi studii enzimologice pe culturi de limfocite sau fibroblaşti (biopsie cutanată).

Tipul III – *DNN cu acidoză lactică*

Include cel mai mare număr de afecţiuni. Înainte de a suspecta o boală metabolică de acest tip, trebuie eliminate celelalte cauze posibile de hiperlactacidemie, cum ar fi infecţiile, sindroamele anoxic-ischemice, stările de şoc, hemoragiile viscerale etc.

Tablourile clinice sunt extrem de variabile, dismorfiile faciale şi malformaţiile cerebrale sunt relativ frecvente.

Principalele afecţiuni sunt anomaliile lanţului respirator mitocondrial (citopatiile mitocondriale cu afectarea complexelor Green I şi IV), anomaliile ciclului Krebs, deficitele multiple de carboxilază (MCD) biotin dependente şi deficitul de piruvat carboxilază şi de piruvat dehidrogenază – enzime ale neoglucogenezei. Toate aceste afecţiuni au un mecanism „energetic". Diagnosticul lor poate fi foarte dificil şi necesită laboratoare supraechipate pentru studii enzimologice. Studiul potenţialelor redox (de oxidoreducere) celulare este util ca element de orientare diagnostică (raport lactat/piruvat şi beta hidroxibutirat/acetoacetat).

Tipul IV – *DNN fără acidocetoză*

Prezenţa sau nu a unei hiperamoniemii determină o subîmpărţire în:

- *tip IV a*: *hiperamoniemie prezentă*. Acest subtip este reprezentat de deficitele ciclului ureei, cu mecanism patogenic toxic: interval liber scurt, de câteva ore, somnolenţă, anorexie, vărsături, apoi rapid hipotonie, convulsii, comă şi colaps circulator recidivant. Hiperamoniemia este majoră (uneori > 2 000 µmol/l). Decizia unei epurări extrarenale trebuie luată numai după consultarea unui centru metabolic specializat. Prognosticul imediat este sever, datorită sechelelor cerebrale ireversibile când hiperamoniemia depăşeşte 3 zile. După acest termen, orice metodă de epurare plasmatică devine iluzorie. Diagnosticul specific este pus cu ajutorul cromatografiei prin dozări enzimatice tisulare specifice (ficat, intestin ,hematii).
- *tip IV b*: *hiperamoniemie absentă*. Convulsiile pot fi aici elementul central al tabloului clinic. Din punct de vedere biologic, acest subtip este definit de criterii „negative": absenţa acidocetozei, a acidozei lactice, a hiperamoniemiei. În această categorie intră:
  - hiperglicinemia fără cetoză (cea mai frecventă): salve mioclonice, EEG periodic, context de hipotonie generalizată. Diagnosticul se bazează pe CAA plasmatici, urinari şi din LCR (raport glicinorahie/glicinemie > 0,02). Prognosticul este extrem de rezervat (encefalopatie majoră cu epilepsie mioclonică la supravieţuitori);
  - deficitul de sulfit oxidază (sulfiturie depistată cu ajutorul bandeletelor Sulfitest Merck);
  - bolile peroxizomale al căror prototip este sindromul Zellweger (sindromul encefalo-hepato-renal). Diagnosticul necesită examene specifice, complexe, cum ar fi dozarea acizilor graşi cu lanţ lung;
  - unele citopatii mitocondriale;
  - anomaliile metabolismului neurotransmiţătorilor.

Tipul V – *DNN cu hipoglicemie şi hepatomegalie*

Hipoglicemia, uneori responsabilă cu convulsii, domină tabloul clinic şi răspunde prompt la tratamentul cu glucoză. Principalele anomalii sunt deficitele neoglucogenezei şi glicogenolizei, care se manifestă prin hipoglicemii care apar după perioade scurte de „post" şi sunt corectate de administrarea de glucoză intravenos, dar nu şi de administrarea de glucagon (intramuscular 0,5 mg).

O altă categorie este reprezentată de insuficienţa hepatocelulară neonatală întâlnită în galactozemie şi tirozinemia de tip I.

Diagnosticul biologic se bazează pe dozarea activităţii enzimatice a diverselor enzime implicate în eacţiile metabolice respective.

B. Bolile cu debut acut tardiv, intermitent

Elementul major al tabloului clinic este reprezentat de instalarea rapidă, uneori brutală, a unei come fără semne de localizare neurologică. Aceasta poate surveni la copilul mare, adolescent sau chiar adult până atunci considerat sănătos, sau poate fi precedată de semne premonitorii care apar progresiv în câteva ore sau zile. Poate fi vorba de:

- manifestări neurologice: tulburări de comportament, astenie, somnolenţă sau, dimpotrivă, agitaţie şi agresivitate neobişnuite, dezorientare temporo-spaţială, ataxie recidivantă;
- manifestări digestive: anorexie, vărsături;
- episoade de acidoză şi cetoză.

Uneori, un factor declanşant poate fi la originea acestor manifestări: regim hiperprotidic, infecţie intercurentă, febră, stres chirurgical sau traumatic (responsabil de un hipercatabolism), vaccinare recentă etc.

Caracterul recidivant, intermitent, eliminarea (prin examene clinice, de laborator şi imagistică) a unei cauze toxice, traumatice, infecţioase (meningoencefalită), tumorale, vasculare (accident vascular cerebral), orientează diagnosticul către o boală metabolică.

Alteori, evoluţia imediată se face către o agravare a manifestărilor iniţiale, în ciuda unui tratament simptomatic adecvat.

Unele semne clinice au o valoare diagnostică particulară, ca de exemplu:

- ataxia: leucinoză, acidurii organice (formă tardivă);
- manifestările psihiatrice: forma tardivă a unui deficit de ornitil-carbamil transferază (OCT – enzimă a ciclului ureei). În aceste cazuri hiperamoniemia, chiar în faza acută, poate fi moderată (100-150 μmol/l);
- hepatomegalia, colestaza clinico-biologică şi citoliza, cardiomiopatia, nefropatia: anomalie a beta-oxidării acizilor graşi, citopatie mitocondrială. Sindromul Reye (encefalopatie acută asociată cu o insuficienţă hepatocelulară) nu trebuie însă reţinut ca un diagnostic în sine, ci ca un punct de plecare pentru investigaţii metabolice complementare, chiar în cazul noţiunii de ingestie de aspirină sau de viroză febrilă premergătoare manifestărilor clinice.

Examenele de laborator sunt grupate, ca şi în cazul detreselor neonatale în:

- examenele metabolice orientative: CAA plasmatici şi urinari, CAO urinari, amoniemia, dozarea acidului lactic plasmatic, a acidului orotic urinar, reacţiile redox etc.;
- examene paraclinice de ordin general: hemogramă, ionogramă sanguină, echilibrul acidobazic, bandeletele urinare reactive (cetoză, sulfiţi urinari), reactivii DNPH şi Brandt. Acestea, împreună cu examenele din prima categorie, permit fie o depistare (screening) a bolilor metabolice (care trebuie confirmate cu ajutorul unor examene specifice), fie, în anumite cazuri, pun singure diagnosticul unei afecţiuni (ex.: leucinoza, acidurie organică).
- examene metabolice specifice, din ce în ce mai numeroase, bazate pe tehnici de laborator extrem de complexe şi costisitoare, rezervate numai câtorva centre din Europa şi în lume, pe care nu le vom detalia aici.

În urma examenelor din primele două categorii, entităţile clinico-biologice pot fi grupate, ca şi în cazul bolilor cu debut neonatal, în aceleaşi 5 tipuri.

C. Bolile cronice progresive

Diagnosticul biologic face apel la aceleaşi dozări ca în cazul formelor cu debut acut neonatal sau tardiv, intermitent; în cazul formelor cronice progresive unele examene pot fi programate în diferite condiţii nutriţionale (post prelungit, regim hiperprotidic etc.) sau în cursul unor teste funcţionale.

Tabloul clinic poate include manifestări dintre cele mai variate. Vom exemplifica numai câteva dintre acestea şi principalele boli în care pot fi întâlnite.

a. manifestări neurologice:

- ataxie (accese acute): leucinoză, hiperamoniemie acută (deficit de OCT), deficit de piruvat dehidrogenază etc.;
- distonie: homocistinurie, hiperglicinemie fără cetoză, hiperfenilalaninemie „malignă", tirozinoza tip I, Lesh-Nyhan (+ automutilare) etc.;
- mioclonii: hiperglicinemie fără cetoză, citopatii mitocondriale, anomalii ale neurotransmiţătorilor etc.;
- hipotonie: deficite ale beta oxidării acizilor graşi, citopatii mitocondriale, glicogenoza (II-V), hiperglicinemia fără cetoză etc.;
- tulburări de comportament/psihoză/demenţă precoce: fenilcetonurie (în afara tratamentului), hiperamoniemii, anomalii ale catabolismului aminoacizilor ramificaţi;
- agenezie a corpului calos: hiperglicinemie fără cetoză, boli peroxizomale, deficit de piruvat – dehidrogenază etc.

b. manifestări hepatice:

- hepatomegalie, IHC; galactozemie, fructozemie etc.
- sindrom Reye: deficite ale ciclului ureei, acidurii organice, deficite ale beta-oxidării acizilor graşi, deficite ale neoglucogenezei, citopatii mitocondriale etc.;

c. manifestări renale:
- tubulopatie: tirozinemie de tip I, cistinoză, galactozemie, unele citopatii mitocondriale etc.
- nefropatie tubulo-interstițială: acidemie metilmalonică, glicogenoză de tip I etc.
- polikistoză renală: sindrom Zellweger, CDG Sindrom etc.

d. manifestări oculare:
- cataractă: galactozemie, sindrom Zellweger etc.;
- luxație de cristalin: homocistinurie, deficit de sulfitoxidaza;
- depozit corneean: cistinoză, boala Wilson etc.

e. manifestări cardiace:
- cardiomiopatie: deficite ale beta oxidării acizilor graşi, citopatii mitocondriale, glicogenoze (I, III, IV), acidemie propionică etc.

f. manifestări osoase:
- osteoporoză, deformări sclerice, artrită: homocistinurie etc.

g. manifestări vasculare:
- accident tromboembolic: homocistinurie, unele citopatii mitocondriale etc.

h. manifestări endocrine:
- diabet: acidurie organică decompensată, citopatii mitocondriale, metabolismul vitaminei B_1;
- hipogonadism feminin: galactozemie.

i. manifestări digestive:
- anorexie, dificultăți alimentare, vărsături cronice, întâlnite în numeroase afecțiuni.

Tratament

1. Tratamentul simptomatic va fi inițiat în toate situațiile în care se suspectează o boală metabolică:
- rehidratare intravenoasă (prudentă, evitând soluțiile hipotone pentru a nu agrava un eventual edem cerebral sau o encefalită acută „toxică");
- corectarea unei acidoze metabolice severe (pH < 7,1); o acidoză modestă va fi tolerată sau chiar respectată (în cazul hiperamoniemiei întâlnite în deficitele ciclului ureei, ea împiedică disocierea şi, deci, toxicitatea amoniacului);
- tratamentul unei infecții declanşante etc.

2. Tratamentul urgent va fi specific fiecărei afecțiuni suspectate. Astfel, spre exemplu:
- în cazul *leucinozei*, tratamentul va cuprinde:
  - epurarea „endogenă" (veritabil tratament nutrițional) prin reducerea la maximum a acumulării substanței toxice (întreruperea oricărui aport proteic alimentar) şi a catabolismului proteic endogen (printr-un aport caloric intravenos, exclusiv glucidic, apoi enteral cu debit constant, glucidolipidic); ulterior, după normalizarea valorilor leucinei plasmatice reintroducerea proteinelor va fi riguros supravegheată, sub forma laptelui matern sau a unui amestec de aminoacizi cu compoziție strictă;

  - epurare exogenă – prin metodele clasice (dializă peritoneală sau hemodializă) în cazurile severe sau în cazurile în care leucinoza scade scade cu mai puțin de 500 μmol/l în primele 24 h de tratament „nutrițional";
- în cazul *acidemiilor organice* (APP, AM):
  - aceleaşi metode de epurare endo- şi, eventual, exogene sunt indispensabile;
  - se adaugă măsuri specifice cum ar fi: administrarea de vitamină B12 intavenos (cu efecte spectaculoase în cazurile de AMM sensibilă la vitamina B12), de metronidazol (care neutralizează flora intestinală propriogenă) şi carnitină; reintroducerea proteinelor este posibilă când hiperamoniemia, acidoza şi cetoza au dispărut şi când ureea urinară este < 15 mmol/mmol creatinină (marker al blocării catabolismului endogen);
- în cazul *hiperamoniemiilor* datorate unui deficit al ciclului ureei:
  - principiile tratamentului nutrițional sunt aceleaşi;
  - indicațiile unei epurări extrarenale d'emblée sunt reprezentate de valori mai mari de 1000 μmol/l, cu condiția ca această hiperamoniemie să nu fi depăşit 48 de ore (risc major de sechele cerebrale ireversibile); formele foarte precoce (debut în primele 48 ore de viață) au un prognostic atât de întunecat, încât continuarea reanimării trebuie discutată în cadrul unui staff pluridisciplinar;
  - administrarea de carbamil-glutamat (100-200 mg/kg/zi) per os şi benzoat de sodiu pe cale orală sau intravenoasă (250-500 mg/kg/zi) – pentru a scurtcircuita ciclul ureei şi producția de amoniac;
  - administrarea de arginină (250-500 mg/kg/zi) cu dublu rol: suplimentarea cu arginină, devenită în aceste condiții patologice un aminoacid „esențial" şi de epurare azotată.
- în cazul *galactozemiei*, singura cauză de insuficiență hepatocelulară în care alăptatul este contraindicat, se vor utiliza produse de lapte delactozate (deci fără galactoză), ca O-LAC, AL 110 ş.a.
- în cazul *tirozinemiei de tip I*, administrarea de NTBC (blochează metabolismul tirozinei înainte de sinteza compusului toxic), asociat unui regim hipoproteic îmbogățit în AA (fără fenilalanină şi tirozină) a transformat prognosticul acestei boli;
- în cazul *bolilor metabolice* prin deficit energetic, singura formă realmente curabilă este deficitul multiplu de carboxilază (MCD) care răspunde la tratamentul cu biotină (10 mg/zi). Acest tratament trebuie încercat în toate situațiile în care există o hiperlactacidemie neonatală.

Concluzii

Diagnosticul de boală metabolică trebuie evocat în fața tablourilor clinice complexe menționate.

Diagnosticul precoce este important pentru acele boli metabolice care au un tratament adecvat.

Diagnosticul de certitudine este important pentru acele boli care pot beneficia de sfatul genetic.

În cazurile dificile se va apela la centrele supraspecializate în vederea stabilirii diagnosticului și a conduitei terapeutice.

Bibliografie selectivă

1. J.M. SAUDUBRAY, H. OGIER DE BAULNY, C. CHARPENTIER: *Clinical Approach to Inherited Metabolis Diseases*, în „Inborn Metabolic Diseases" – Fernandes J., Saudubray J.M., Van Den Berghe G., Berlin – Springer Verlag, 1995.
2. F. POGGI-TRAVERT, P. JOUVET et al: *Maladies hereditaires du metabolisme a revelation neonatale*, în „Encycl Med Chir" (Elsevier, Paris), Pediatrie, 4-049-K-30, p. 15, 1997.
3. J.M. SAUDUBRAY, P. DE LONLAY et al: *Le point sur les maladies metaboliques*, Revue Internationale de Pediatrie, tome XXXI – 303, p. 13-18, Mai 2000.
4. H. OGIER, D. SIMON, G. TOUNATI: *Anomalies hereditaires du metabolisme intermediaire*, in Pediatrie – Universites francophones – Y. Aujard, A. Bourillon, J. Gaudelus, ed. Ellipses AUPELF/UREF, 1987.
5. F. POGGI-TRAVERT, B. HERON et al: *Diagnostic des comas metaboliques chez l'enfant*, Arch Pediatr (1994) 1, 843-851.
6. F. POGGI-TRAVERT, A. VASSAULT et al: *Protocole d'investigations metaboliques dans les maladies hereditaires du metabolisme*, Arch Pediatr (1994) 1, 667-673.
7. H. OGIER DE BAULNY, G. TOUATI: *Maladies hereditaires du metabolisme intermediaire a revelation tardive*, „Pediatrie pour le practicien" – A. Bourillon, E. Dehan et al: – 2eme edition, Ed. Masson, 1996.
8. H. OGIER, J.M. SAUDUBRAY: *Maladies hereditaires du metabolisme a revelation aigue neonatales: prise en charge, diagnostic et therapeutique*, în „Maladies metaboliques" – Progres en Pediatrie – 8" Ed. Doin, Paris, 1991.
9. L. de PARSCAU: *Anomalies hereditaires du metabolisme intermediaire*, in „Abreges de Pediatrie" . A. Bourillon, Ed. Masson, 1997.
10. RICHARD E. BEHRMAN, ROBERT M. KLIEGMAN, ANN M. ARVIN: *Metabolic Diseases*, in „Nelson Textbook of Pediatrics", Part X, 16th edition, W.B. Saunders Co., 2000.

13.2. DIABETUL ZAHARAT (Alina Arion)

Diabetul zaharat se numără printre bolile cronice cele mai frecvente la copil și adolescent. Impactul bolii asupra dezvoltării fizice și psihice individuale, precum și morbiditatea și mortalitatea legate de posibilele sale complicații acute și cronice fac din această boală o problemă importantă de sănătate publică.

Diabetul zaharat de tip I (diabet juvenil propriu-zis, diabet insulino-dependent) reprezintă peste 95% din totalul cazurilor de diabet la copil. El se deosebește din punct de vedere etiologic și fiziopatologic de diabetul de tip II (diabet adult, diabet non insulino-dependent) dar complicațiile cronice legate de microangiopatia și respectiv macroangiopatia diabetică sunt aceleași. Studii recente arată o progresie rapidă a numărului de cazuri de diabet de tip II la copil și adolescent, acest tip de diabet fiind cunoscut sub denumirea engleza de MODY (Maturity Onset Diabetes in the Youth). O categorie separată o reprezintă diabetul secundar pentru care etiologia este cel mai adesea evidentă (mucoviscidoza, tratament corticosteroid etc.).

În cele ce urmează vom detalia numai diabetul zaharat de tip I.

Epidemiologie

Diabetul de tip I (insulino-dependent – DID) se întâlnește îndeosebi în Europa și America de Nord. Prevalența diabetului variază între 0,07 și 3,5/1000. Valorile cele mai reduse sunt înregistrate în Japonia (0,07/1000), Cuba (0,14/1000), Franța (0,24/1000) și Europa Centrală, în timp ce valori ridicate ale prevalenței se observă în Anglia (1,4-3,5/1000) și țările scandinave (1,3-2,4/1000). În SUA prevalența DID este de 1,9/1000 la copiii de vârstă școlară. Rezultatele acestor anchete de prevalență trebuie interpretate cu prudență, din cauza dificultăților de armonizare a metodologiei între diferitele țări și numărul uneori restrâns de populații studiate.

Incidența diabetului variază între 1,2/100.000 în Japonia, 5-8/100.000 în Franța, 10-16/100.000 în SUA și 34,9/100.000 în Finlanda. În România (zona București) ea este estimată la 5,6/100.000. Incidența crește dinspre sudul spre nordul Europei, realizând un gradient de distribuție Nord-Sud, fără însă ca o explicație genetică, infecțioasă, nutrițională sau climatologică să poată fi reținută. Incidența diabetului este influențată de numeroși factori:

- *vârsta:* incidența crește cu vârsta, vârful situându-se între 12-13 ani, mai precoce la fete (cu 1-2 ani) față de băieți, sugerând intervenția hormonilor sexuali și a hormonului de creștere – antagoniști ai insulinei. Incidența diabetului este aproximativ egală la cele două sexe, cu excepția vârstelor mici (0-4 ani) la care o ușoară predominanță masculină a fost pusă în evidență;
- *anotimp:* numărul cel mai mare de cazuri de DID se înregistrează toamna și iarna, ceea ce sugerează rolul declanșator al infecțiilor virale sezoniere;

- *etnie:* studii americane arată o incidență a DID mai ridicată la populațiile caucaziene față de celelalte (africane, asiatice);
- *factori genetici:* există o corelație strânsă între apariția bolii și anumite antigene de histocompatibilitate: prezența alelelor HLA B_8, B_{15} și B_{18} antrenează un risc relativ între 2 și 4, în timp ce în cazul alelelor HLA DR_3 și DR_4 riscul relativ se situează între 3 și 6. Heterozigoții HLA $DR_3 - DR_4$ au un risc relativ de 10 ori mai mare. Riscul ca un copil să devină diabetic este de aproximativ 1,3% dacă mama are DID, 6,1% dacă tatăl are DID, 5-10% dacă are frați/surori DID și de 30-40% pentru geamănul unui DID.

O remarcă importantă este aceea că antecedentele familiale de DID sunt prezente numai la 10-15% din pacienți, iar pe de altă parte copilul a doi părinți diabetici are un risc de numai 10% de a deveni el însuși diabetic. Acest fapt subliniază rolul factorilor exogeni și de mediu înconjurător.

Etiopatogenie

DID se caracterizează prin diminuarea progresivă și apoi dispariția secreției de insulină de către celulele ß ale insulelor Langerhans. În general simptomele clinice apar când secreția reziduală de insulină scade sub 20%. Această insulinopenie este rezultatul distrugerii celulelor ß, printr-un mecanism auto-imun în care intervin celule imunocompetente (limfocite T, macrofage, celule NK), factori imunologici umorali și factori genetici reprezentând adevărați markeri ai autoimunității.

• *Celulele imunocompetente.* Rolul limfocitelor T în patogenia DID este sugerat de diferite studii clinice și de laborator. In vitro, limfocitele T umane prelevate de la pacienții diabetici inhibă secreția de insulină la nivelul celulelor β pancreatice la șoarecele NOD (non obese diabetic). Ciclosporina – medicament imunosupresor care interferă cu activarea limfocitului T – induce o remisiune clinică de durată variabilă la pacienții DID. Timectomia la șobolanul BB (bio breeding) nou-născut, ca și administrarea de Ciclosporină sau de ser antilimfocitar previn apariția bolii. În cursul DID are loc o infiltrație masivă a insulelor Langerhans cu limfocite T. Arhitectura normală a insulelor este astfel profund dezorganizată, numărul celulelor β normale scade la 10-20% față de pancreasul normal. Ansamblul acestor modificări structurale definește insulita – simultană apariției clinice a bolii. În cursul evoluției, insulita este tranzitorie și dispare o dată cu dispariția totală a celulelor β. Macrofagele joacă un rol important în fenomenul de inducție a unei autotoleranțe la nivel timic. Studiile anatomopatologice pe șobolani arată că macrofagele sunt primele celule care apar în cadrul insulitei.

• *Auto-anticorpii specifici pancreasului endocrin.* 80-90% dintre pacienții DID prezintă autoanticorpi anticelule insulare (ICA – islet cell antibodies) în momentul diagnosticului, dirijați împotriva unor structuri de suprafață membranară sau citoplasmice ale celulelor ß insulare. În

cursul evoluției DID nivelul lor seric scade până la dispariția totală, o dată cu dispariția celulelor β. Studii intra-familiale au demonstrat că apariția serică a ICA poate precede cu câteva luni sau ani apariția primelor simptome ale bolii. Prezența lor reprezintă deci un element predictiv al apariției bolii, riscul fiind cu atât mai mare cu cât titrul anticorpilor ICA este mai ridicat și vârsta copilului mai mică. ICA sunt prezenți la 2 – 7 % din rudele de grad 1 ale unui pacient diabetic. Anticorpii GAD (dirijați împotriva decarboxilazei acidului glutamic, enzima care transformă acidul glutamic în acid gamma aminobutiric – GABA, prezent în cantitate mare în terminațiile nervoase ale pancreasului endocrin normal) și anticorpii anti-tirozin fosfatază sunt principalii ICA.

Alți auto-anticorpi prezenți în cursul DID sunt anticorpii anti-insulină (IAA – insulin autoantibodies), prezenți la 3 – 4% din rudele de grad 1 ale unui pacient diabetic și anticorpii anti-receptor insulinic, detectați o dată cu diagnosticul diabetului în absența utilizării anterioare de insulină, și care dispar și ei pe măsură ce boala evoluează.

Toți acești anticorpi atestă originea autoimună a DID, acțiunile lor convergând către distrugerea celulelor producătoare de insulină.

• *Factori genetici.* Antigenele complexului major de histocompatibilitate (CMH) de clasa 2 (HLA – DP – DQ -DR) sunt direct implicate în apariția bolii. Complexul major de histocompatibilitate reprezintă un ansamblu de gene situat la nivelul brațului scurt al cromozomului 6 grupat în 3 familii principale:

- genele de clasa I codează antigenele HLA A, B, C – prezente la suprafața tuturor celulelor nucleate;
- genele de clasa II codează antigenele HLA DR, DQ, DP – prezente numai la suprafața unor anumite celule imunitare (macrofage, limfocite B, limfocite T activate, celule dendritice etc.). Acești antigeni sunt heterodimeri de natură proteică constituiți dintr-un lanț α și un lanț ß;
- genele de clasa III codează sinteza unor proteine complexe (proteinele complementului seric: C_2, C_4A, C_4B etc.).

Studiul polimorfismului acestor gene (fiecare genă are un număr mare de variante – alele) stă la baza analizelor de segregare a antigenelor în cadrul familiilor cu mai mulți indivizi afectați de DID, analize care au permis evidențierea relației HLA-diabet. DID survine în peste 90% din cazuri la indivizi care exprimă antigenele de clasa I HLA B_8, B_{15}, B_{18} și în special de clasa II HLA DR_3 și DR_4 (analiza acestor antigene de clasa II permite depistarea unei predispoziții pentru DID). La pacienții diabetici, antigenele de clasa II sunt exprimate în mod anormal și de alte celule, ceea ce induce o modificare a prezentării auto-antigenelor sistemului imunitar și conduce la o reacție autoimună, dirijată împotriva celulelor β.

Unele polimorfisme ale brațului scurt al cromozomului 11 în regiunea corespunzătoare genei umane a insulinei intervin în modularea susceptibilității individuale la DID.

Toți aceşti actori ai cascadei autoimune par a intra în scenă în urma acțiunii unui factor declanşator de natură virală (virusul urlian, CMV, Coxsackie B4), toxică sau nutrițională (printr-un mecanism similar celui din boala celiacă, dar în cazul DID agentul alimentar specific nu a putut fi individualizat).

Mecanismele acțiunii diferitelor virusuri pot fi *directe:* citoliza celulelor β (CMV, Coxsackie), persistența latentă a virusului în interiorul celulelor β (virusul corio-meningitei limfocitare la şobolan), sau *indirecte:* declanşarea unei reacții imunologice de către unii determinanți antigenici virali comuni sau asemănători cu antigene ß celulare, ceea ce duce la distrugerea celulelor β.

În sfârşit, stresul, sub forma unui şoc emoțional, a unui traumatism psihologic, poate antrena modificări acute sau cronice ale sistemului imunitar şi modificări hormonale, putând astfel declanşa un DID.

Fiziopatologie

Distrugerea celulelor β ale insulelor Langerhans din pancreasul endocrin şi carența în insulină care rezultă reprezintă elementul fiziopatologic esențial în diabetul insulino-dependent. Insulina exercită efecte majore în reglarea metabolismului intermediar glucidic.

- la nivel *hepatic* insulina stimulează glicogenogeneza prin intermediul glucokinazei, precum şi lipogeneza hepatică, şi inhibă efectul cetogen al glucagonului. Glucoza intră în hepatocite prin difuzie simplă;
- la nivelul *țesutului adipos* insulina stimulează lipogeneza (stocajul trigliceridelor) şi se opune lipolizei (singurul hormon antilipolitic din organism). Ea se opune de asemenea efectului cetogen al glucagonului şi favorizează utilizarea periferică a corpilor cetonici (acetona, β-OH butirat si acetoacetat);
- la nivel *muscular* (mușchi scheletic şi cardiac) insulina stimulează glicogenogeneza, prin intermediul hexokinazei şi în special glicoliza. Mușchiul striat nu dispune de glucozo-6 fosfatază, astfel glicogenoliza are ca rezultat final acidul lactic şi nu glucoza;
- în țesuturile periferice insulina stimulează pătrunderea glucozei în celule şi intensifică consumul tisular de glucoză.

Prin toate aceste efecte, insulina este principalul hormon hipoglicemiant din organism. Consecința majoră a carenței în insulină este prin urmare hiperglicemia. În absența tratamentului, glicemia atinge rapid 3-4 g/l, depăşind astfel pragul de reabsorbție tubulară renală (1,8 g/l). Glicozuria care rezultă induce o poliurie osmotică, responsabilă la rândul ei de deshidratare, de pierderi mari de electroliți şi de o polidipsie compensatorie. Sindromul poliuro-polidipsic reprezintă la copil una din formele de debut ale bolii. În ciuda hiperglicemiei majore, celulele nu pot utiliza glucoza ca sursă de energie, aceasta neputând traversa membranele celulare (cu excepția celulelor din creier şi ficat). Ca urmare,

singurul substrat energetic disponibil fiind lipidele, lipoliza va furniza moleculele de acetil coenzima A necesare ciclului Krebs. Cantitatea de acetil coenzimă A depăşeşte însă capacitatea ciclului Krebs şi va fi deturnată spre producerea de corpi cetonici. Aceştia sunt acizi puternici, ionizați la pH-ul plasmatic, aflați la originea acidozei metabolice întâlnite în cazurile avansate ale DID, sau ca o complicație a acestuia în cazul unei neconcordante între nevoile organismului şi aportul exogen de insulină. Acidoza metabolică, la început compensată grație unei hiperventilații (respirația acidotică Küssmaul) se va decompensa rapid în absența tratamentului. Pe de altă parte, lipoliza, ca şi intensificarea catabolismului proteic datorită lipsei de insulină, conduce la o scădere ponderală importantă (majorată de deshidratare), în ciuda unui apetit conservat, uneori chiar a unei polifagii.

Diagnostic clinic. La copil, DID poate fi diagnosticat în circumstanțe variate.

a. Sindromul poliuro-polidipsic. Triada clinică: poliurie, polidipsie, scădere în greutate este una dintre modalitățile de debut cele mai frecvente la copilul peste 5 ani. Semnele clinice pot apărea progresiv (de la câteva zile la câteva săptămâni), sau brutal, cu ocazia unei infecții banale, unui traumatism sau a unui stres. Polifagia (apetit mărit în contrast cu scăderea în greutate) şi astenia, uneori responsabilă de diminuarea randamentului şcolar, pot completa tabloul clinic. În acest stadiu al bolii, examenul fizic furnizează puține informații, fiind cel mai adesea normal. Contrastul dintre tabloul funcțional bogat şi examenul clinic practic normal este evocator pentru diagnosticul DID şi impune:

- realizarea unui test de urină cu bandelete urinare reactive la glucoză-oxidază, de tip Ketodiabur, Ketodiastix (glicozurie prezentă; prezența unei cetonurii este un semn de gravitate imediată).
- realizarea unei glicemii capilare cu ajutorul bandeletelor specifice (Glucostix, One Touch, AccuCheck Easy, Exatech) corespunzătoare fiecărui aparat de lectură (hiperglicemie între 2-5 g/l respectiv 11-27,5 mmol/l). Dozajul glicemiei în laborator confirmă hiperglicemia evidențiată prin dozajul capilar.

b. Acidocetoza diabetică. În aproximativ 1/3 din cazuri, DID este diagnosticat în stadiul de acidocetoză – consecința unei carențe insulinice majore. Acidoza diabetică inaugurează în aceste cazuri un DID care evoluează de mai multe zile la un pacient la care semnele triadei clinice au fost discrete şi deci nu au putut fi recunoscute. Ea poate fi întâlnită de asemenea la pacientul diabetic sub insulină (infecție intercurentă, stres chirurgical etc.) sau în cazul unei întreruperi a tratamentului (dificultăți de complianță la adolescență).

Tabloul clinic asociază:

- semne digestive: greață, vărsături, dureri abdominale, putând uneori simula un abdomen acut chirurgical;

- semne de deshidratare extra- şi intracelulară: sete, mucoase uscate, fontanelă deprimată (la sugar), pliu cutanat persistent, hipotonia globilor oculari;
- semne de acidoză metabolică: uneori simpla tahipnee, alteori respiraţie acidotică Küssmaul – polipnee amplă în care expiraţia are aceeaşi durată ca inspiraţia şi halenă acetonemică.

În cazurile grave există un colaps cardiovascular. Coma acidocetozică se întâlneşte mai ales la sugar şi copilul mic, la care simptomele clasice trec adesea neobservate. Uneori poliuriei iniţiale îi ia locul o retenţie urinară. Sondajul vezical pentru a verifica prezenţa cetonuriei este în acest caz nu numai inutil, dar şi periculos.

c. Circumstanţe rare de diagnostic. Rareori DID poate fi diagnosticat în absenţa oricărui semn clinic, cu ocazia unui examen de urină sau a unui dozaj glicemic. Confirmarea diagnosticului este indispensabilă. Testul de hiperglicemie provocată pe cale orală confirmă DID când glicemia „pe stomacul gol" este mai mare de 1,26 g/l (respectiv 6,93 mmol/l) şi glicemia la 2 ore după ingestie depăşeşte 2 g/l (respectiv 11 mmol/l).

Diagnosticul diferenţial va fi făcut în ordine descrescătoare a frecvenţei, cu:

- abdomenul acut chirurgical. Glicemia capilară permite precizarea rapidă a diagnosticului. O remarcă importantă este aceea că o urgenţă chirurgicală poate decompensa un diabet latent; în acest caz reechilibrarea metabolică prealabilă oricărui gest chirurgical este indispensabilă;
- intoxicaţia cu derivaţi salicilici. În aceasta situaţie utilizarea unei bandelete urinare tip Phenistix permite evidenţierea salicilaţilor urinari;
- bolile metabolice care afectează ß-oxidarea acizilor graşi (acidemiile organice, în special acidemia propionică şi metilmalonică). Cromatografia aminoacizilor plasmatici şi urinari şi a acizilor organici urinari sunt examenele specifice necesare diagnosticului.

Examenele de laborator

Diagnosticul paraclinic se bazează pe 2 elemente a căror realizare este simplă şi rapidă: glicemia capilară şi glicozuria calitativă.

- *Glicemia capilară* este dozată în mai puţin de un minut cu ajutorul unui aparat de lectură (Glucotrend, One Touch Ultra, Accu Check Easy etc.) în care se inseră o bandeletă specifică, de unică folosire, pe care se depune o picătură de sânge. O glicemie mai mare sau egală cu 2 g/l (11 mmol/l) este suficientă pentru afirmarea diagnosticului de DID într-un context clinic evocator. Ea va fi confirmată printr-un dozaj al glicemiei în laborator.
- *Glicozuria,* evaluată graţie virajului de culoare a bandeletelor reactive, este apreciată semicantitativ (+, ++, +++; ea este în general importantă, peste 15 g/l). Prezenţa corpilor cetonici în urină este un indice de gravitate. În practică, după afirmarea diagnosticului, testele urinare vor fi repetate la fiecare micţiune (glicozurie, cetonurie).

Alte examene importante în momentul diagnosticului sunt:

- ionograma sanguină, ureea şi creatinina plasmatică, proteinemia: rezultate anormale sunt înregistrate în cazul unei deshidratări. Hiponatriemia este frecventă. Aceasta este în mod artificial scăzută datorită hiperosmolarităţii induse de excesul plasmatic de glucoză. Kaliemia iniţială poate fi normală sau chiar ridicată, în ciuda unei hipokaliciţii (deficit de potasiu intracelular); ea va scădea rapid, uneori dramatic, în cursul insulinoterapiei;
- hemograma poate arăta o leucocitoză în cazul unei infecţii revelatoare a DID;
- gazometria sanguină poate evidenţia o acidoză metabolică (pH scăzut < 7,35; bicarbonat total scăzut; pCO_2 scăzut). Acidocetoza diabetică este definită, din punct de vedere biologic, printr-o glicemie plasmatică în general > 2,5 g/l, acidoză (pH-ul sângelui venos < 7,35), cetonemie (în practică nu este dozată) şi o cetonurie evidenţiată cu ajutorul bandeletelor reactive;
- testele hepatice pot arăta o creştere nespecifică a transaminazelor; de asemenea, creatin-fosfokinaza plasmatică şi amilazemia pot avea, în mod nespecific, valori ridicate;
- ECG: semne de hipokaliemie (aplatizarea undei T, apariţia undei U, interval QT alungit, subdenivelare ST), uneori aritmie cardiacă. Electrocardiograma va fi repetată la 4 – 6 ore după începutul perfuziei de insulină;
- examenele radiologice (în practică singurul util pentru diagnosticul diferenţial este radiografia abdominală simplă) nu trebuie să întârzie primele gesturi terapeutice.

O categorie aparte de examene de laborator sunt cele destinate afirmării naturii autoimune a DID. Acestea vor fi făcute în toate cazurile, indiferent de modul de debut al diabetului, *înaintea* administrării de insulina. Ele includ: dozarea auto-anticorpilor anticelule insulare ICA (islet cell antibodies) şi a auto-anticorpilor antiinsulină IAA (insulin autoantibodies).

Complicaţiile acute

Complicaţiile acute ale DID

În afara acidocetozei diabetice şi a comei acidocetozice, principala complicaţie este reprezentată de hipoglicemiile iatrogene. Ele apar în cazul injectării unei doze excesive de insulină, al unui efort fizic intens, al unei alimentaţii insuficiente. Semnele clinice de hipoglicemie sunt consecinţa reacţiei adrenergice a organismului (tahicardie, transpiraţii profuze, senzaţie de foame imperioasă, parestezii şi tremurături ale extremităţilor) şi apar când glicemia scade sub 0,6 g/l (uneori, mai ales

în cazul unui echilibru glicemic mediocru, primele semne se pot observa la glicemii de 0,7-0,8 g/l, scăderea glucozei interstiţiale şi intracelulare precedând hipoglicemia). În absenţa tratamentului specific (ingestia de zahar), când glicemia scade sub 0,5 g/l pot apărea semne de neuroglicopenie: astenie, incapacitate de a se concentra, de a vorbi, de a coordona mişcările fine, apoi comă şi convulsii. Tratamentul, urgent, va fi în aceste cazuri administrat de către anturajul apropiat (injecţia subcutanată de glucagon).

Complicaţiile acute ale acidocetozei diabetice

Rare la copil, sunt reprezentate, în ordinea apariţiei lor de:

- colapsul circulator: acceleraţia pulsului, hipotensiune arterială, timp de recolorare cutanata peste 3 secunde.
- hipokaliemie – trebuie depistată prin repetarea ECG şi a ionogramei sanguine în primele 6 ore după începerea insulinoterapiei. Poate fi răspunzătoare de anomalii ale ritmului cardiac.
- edemul cerebral – putând surveni în primele 24 de ore, reprezintă principala cauză de deces la copil, printr-un mecanism de hipertensiune intracraniana. Edemul trebuie suspectat când, după o primă faza de ameliorare clinică şi biologică, survin rapid o stare comatoasă, convulsii, semne neurologice de compresie a trunchiului cerebral (midriază, bradicardie, hipertensiune arterială). Scăderea prea rapidă a osmolarităţii plasmatice incriminată în etiopatogenia edemului cerebral impune adaptarea permanentă a debitului de insulină la glicemiile capilare, pentru a evita scăderea prea bruscă a glicemiei.
- în afara acestor 3 complicaţii principale, inhalaţia de lichid gastric la pacienţii în comă trebuie prevenită prin aspiraţia conţinutului gastric.

Complicaţiile cronice

Complicaţiile cronice degenerative pot fi grupate în 3 categorii:

- microangiopatia diabetică (complicaţiile renale şi retiniene);
- macroangiopatia diabetică (complicaţiile cardiovasculare);
- neuropatia diabetică.

Ultimele două se întâlnesc numai la vârsta adultă, macroangiopatia fiind responsabilă de supramortalitatea vasculară a diabeticilor (insuficienţă coronariană, hipertensiune arterială, arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare), în timp ce neuropatia se poate manifesta sub variate forme: polinevrită, multinevrite, neuropatie vegetativă etc.

- Microangiopatia diabetică este consecinţa hiperglicemiei cronice, responsabilă de glicozilarea, între altele, a proteinelor din structura pereţilor capilarelor sanguine. Ea este cu atât mai frecventă şi mai importantă cu cât diabetul evoluează de mai mulţi ani (peste 10 ani) şi cu cât echilibrul glicemic este mai precar. Microangiopatia vizează cu predilecţie două organe: retina şi rinichiul.

- Retinopatia diabetică evoluează în mai multe stadii, elementul iniţial fiind obstrucţia capilarelor şi ischemia care rezultă, ceea ce duce la formarea de microanevrisme şi într-un stadiu avansat (proliferant) apariţia de neoformaţiuni vasculare cu riscul de hemoragie a corpului vitros, dezlipire de retină şi glaucom neovascular. Depistarea sistematică a acestor leziuni este indicată după 5-7 ani de evoluţie a DID, apoi repetată la fiecare 2 ani. Ea se bazează pe angiografia cu fluoresceină.
- Nefropatia diabetică este silenţioasă din punct de vedere clinic la început, fiind depistată prin căutarea sistematică a unei microalbuminurii (în mod normal sub 20 mg/ml). În fazele avansate ale bolii apare o proteinurie permanentă, uneori un veritabil SN, hipertensiunea arterială, scăderea fluxului plasmatic renal şi alterarea progresivă a funcţiilor renale. În stadiul microalbuminuriei izolate, obţinerea unui echilibru glicemic strict evită evoluţia către insuficienţa renală şi conduce la dispariţia acestei microalbuminurii. În stadiile de insuficienţă renala avansată sunt necesare metodele de epurare extrarenală (hemodializa sau dializa peritoneală) sau transplantul de rinichi.

Tratament

Tratamentul DID în afara complicaţiilor acute

Tratamentul DID se bazează pe insulinoterapie, alături de care un rol important îl deţin regimul dietetic, supravegherea şi educaţia pacientului şi a familiei sale. Obiectivele tratamentului sunt:

- obţinerea unor glicemii capilare preprandiale între 0,8-1,4 g/l şi postprandiale mai mici de 1,8 g/l;
- evitarea hipoglicemiilor, nocive pentru sistemul nervos ale cărui celule utilizează ca substrat energetic exclusiv glucoza;
- obţinerea unor valori ale hemoglobinei glicozilate mai mici de 7,5% (normele variază în funcţie de laborator);
- pe termen lung evitarea complicaţiilor degenerative (micro-, macroangiopatia şi neuropatia diabetică).

Insulinoterapia

Tipuri de insulină (exemplele reprezintă numai câteva dintre diferitele insuline disponibile):

1. insulina rapidă (durată de acţiune scurtă) – administrată pe cale subcutanată sau, în cazul aciodocetozei diabetice, pe cale intravenoasă. Disponibilă în flacoane de 100 UI/ml pentru seringă (ex.: Actrapid – *Novo Nordisk,* Umuline Rapide – *Lilly,* Insuman Rapid – *Hoechst*) în cartuşe 100 UI/ml pentru stilouri injectoare (ex.: Actrapid Penfill, Umuline Rapide şi Lillypen Rapide – *Lilly*) şi în stilouri jetabile preîncărcate (Actrapid NovoLet – *Novo Nordisk,* Insuman Rapid OptiSet – *Hoechst*). Latenţa de acţiune este de 30 minute pe cale subcutanată; vârful de acţiune este înregistrat după 2-4 ore; durata maximă de acţiune este de 6 ore.

2. insulina ultrarapidă, de fapt un analog de insulină rapidă (durata de acțiune foarte scurtă) – administrată pe cale subcutanată, este absorbită mai repede decât insulina rapidă. Disponibilă în flacoane de 100 UI/ml pentru seringă și în cartușe 100 UI/ml pentru stilouri injectoare. Exemple: insulina Humalog – *Lilly* [rezultat al înlocuirii unui aminoacid (lizina) cu prolina (insulina lispro) în structura insulinei rapide; acțiune practic imediată; vârf de acțiune 1-1,5 ore; durata maximă de acțiune 2-3 ore; disponibilă în flacoane pentru seringă, în cartușe pentru stilouri injectoare și în stilouri jetabile] și insulina NovoRapid – *Novo Nordisk* [rezultat al înlocuirii unui aminoacid (prolina) cu acidul aspartic (insulină aspart) în structura insulinei rapide; acțiunea debutează în primele 10 – 20 de minute după injecția subcutanată; vârf de acțiune după 1-3 ore; durata maximă de acțiune 3-5 ore; disponibilă în flacoane de 100 UI/ml pentru seringă, în cartușe 100 UI/ml pentru stilouri injectoare (NovoRapid Penfill) și în stilouri jetabile preîncarcate (NovoRapid FlexPen)].

3. insulina intermediară (durata de acțiune intermediară) – utilizată numai pe cale subcutanată. Insulina este adsorbita fie pe zinc, care induce polimerizarea insulinei sub forma unui agregat din care va fi eliberată treptat sub forma de monomeri (ex.: Monotard – *Novo Nordisk*), fie pe protamină (Neutral Protamine Hagedorn) care permite o eliberare lentă (ex, Insulatard – *Novo Nordisk,* Umuline NPH – *Lilly*). Disponibilă în flacoane 100 UI/ml pentru seringa (Insulatard – *Novo Nordisk,* Insuman Basal – *Hoechst,* Monotard – *Novo Nordisk,* Umuline NPH – *Lilly),* în cartușe 100 UI/ml pentru stilouri injectoare (Insulatard Penfill – *Novo Nordisk,* Umuline NPH – *Lilly,* Insuman Basal OptiPen – *Hoechst*) și în stilouri jetabile preîncarcate (Insulatard Innolet – *Novo Nordisk,* Insuman Basal OptiSet – *Hoechst*). Latența de acțiune este de 60-90 minute, vârful de acțiune de 4-8 ore, iar durata maximă de acțiune 12-18 ore.

4. insulina lentă (durata de acțiune prelungită) – exclusiv pe cale subcutanată, rar utilizată la copil. Disponibilă în flacoane 100 UI/ml pentru seringă (Ultratard – *Novo Nordisk),* latența este de 1,5-2 ore, vârful de acțiune de 6-14 ore, iar durata maximă de acțiune este de 24-36 ore. Una din cele mai recente insuline cu durată de acțiune prelungită este insulina glargine: Lantus – *Aventis,* care prezintă particularitatea de a-și exercita efectul într-un mod linear, fără „vârf" de acțiune (spre deosebire de insulinele lente „clasice"), timp de 24 de ore. Aceasta este datorată neutralizării soluției acide de insulină după injectarea subcutanată, ceea ce conduce la formarea de microprecipitate din care insulina este eliberată în cantități foarte mici în mod continuu. Această insulină este rezervată copiilor de peste 6 ani, la care reprezintă o alternativă interesantă a schemei bazale cu două administrări cotidiene de insulină intermediară. Este disponibilă în flacoane 100 UI/ml pentru seringă, în cartușe 100 UI/ml pentru stilouri injectoare și în stilouri jetabile preîncarcate (Lantus OptiSet – *Aventis).*

5. **amestecuri** de insulină rapidă cu insulină intermediară, disponibile în flacoane 100 UI/ml pentru seringă (ex: Mixtard 30 – *Novo Nordisk,* Umuline Profil 30 – *Lilly,* Insuman Comb 15, 25, 50 – *Hoechst),* în cartușe 100 UI/ml pentru stilouri injectoare (ex: Mixtard Penfill 10-50 – *Novo -Nordisk,* Umuline Profil 30 – *Lilly,* Insuman Comb OptiPen 15, 25, 50 – *Hoechst),* sau în stilouri jetabile preîncarcate (Mixtard Novolet 10 – 50 – *Novo Nordisk,* Insuman Comb OptiSet 15, 25, 50 – *Hoechst).* Mai recent au apărut și amestecuri de insulină ultrarapidă cu insulină intermediară, disponibile în cartușe 100 UI/ml pentru stilouri injectoare (Humalog Mix 25 și Humalog Mix 50 – *Lilly)* și în stilouri jetabile preîncarcate (Humalog Mix 25 Pen și Humalog Mix 50 Pen – *Lilly).* Cifrele reprezintă procentajul de insulină rapidă sau ultrarapidă din amestec.

Doza de insulină și schemele de administrare

La copil, doza este în general de 1 UI/kg/zi (mai mică în perioada de remisiune, mai mare în perioada prepubertară și la adolescență). Această doză se repartizează în general în 2 sau 3 injecții / 24 ore. Schema cea mai utilizată este cea cu 2 injecții, 2/3 din doza totală a zilei fiind administrată dimineața (înainte de micul dejun) și 1/3 seara (înainte de cină).

Cel mai adesea se folosește asocierea între o insulină rapidă și una intermediară (amestec preexistent în cartuș sau stilou preîncărcat, sau realizat de către copil sau părinți, în seringă). În acest ultim caz insulina rapidă trebuie luată în seringă înaintea celei intermediare, care va fi în prealabil agitată; amestecul va fi injectat imediat după preparare; se va evita amestecul insulinelor zinc – NPH, iar proporția va fi de aproximativ 1/3 insulină rapidă și 2/3 insulină intermediară.

Un echilibru mai riguros este obținut grație schemei de insulinoterapie cu 3 injecții pe zi (insulina ultrarapidă dimineața, la prânz și seara, înaintea fiecărei mese principale și insulina intermediară dimineața și seara, respectând un interval de 12 ore între cele două prize. Insulina cu durată de acțiune prelungită de tip Lantus, administrată seara la culcare, asociată cu o insulină ultrarapidă înaintea meselor principale permite un orar mai suplu, adaptat ritmului de viață al adolescenților).

Pompele portabile de insulină permit o adaptare și mai fină a debitului de insulină în funcție de glicemiile capilare (debit de bază reglabil, plus bolusuri înaintea meselor principale). Utilizarea lor este rezervată cazurilor în care 3 sau chiar 4 injecții /zi de insulină nu asigură un control glicemic suficient.

Tehnica injecțiilor subcutanate trebuie explicată atât copilului cât și părinților: rotația locului de injecție pentru evitarea lipodistrofiilor, influența locului de injecție asupra vitezei de absorbție (mai rapidă în abdomen decât la nivelul coapselor), la fel ca și principiile adaptării dozelor de insulină în funcție de activitatea fizică, de alimentație, de valorile glicemiilor capilare și de testele urinare.

Incidentele insulino-terapiei sunt reprezentate de:

1. hipoglicemie – datorată unui supradozaj absolut sau relativ în insulină;
2. incidente locale: lipodistrofii, favorizate de injectarea în acelaşi loc a insulinei, fără rotaţie; sunt responsabile de o neregularitate a resorbţiei insulinice şi deci de un control glicemic nesatisfăcător;
3. insulino-rezistenţa este afirmată în cazul în care doza de insulină necesară unui echilibru glicemic corect depăşeşte 2 UI/kg/zi. Necesită multiplicarea numărului de injecţii /24 ore şi uneori recurgerea la tratamente imunosupresoare (corticoterapie sau alte imunosupresoare).
4. fenomenul Somogy – datorat unei hipoglicemii nocturne neobservate care induce o reacţie hiperglicemică matinală, interpretată în mod greşit ca o carenţă insulinică. Majorarea dozelor stimulează acest cerc vicios.

Alimentaţia copilului diabetic

Termenul „alimentaţie" tinde să substituie noţiunea de „regim", din cauza conotaţiei restrictive a acestuia din urmă. Aportul caloric va fi normal pentru vârstă (1000 kcal +100 kcal/an de vârstă). Alimentaţia va fi echilibrată, cuprinzând: glucide (50-55% din aportul caloric global), proteide (15%) şi lipide (30-35%), repartizată în trei mese principale şi după caz, una sau doua gustări la orele 10^{00} (necesară doar în cazul utilizării unei insuline rapide dimineaţa) şi 16^{00}. Glucidele vor fi reprezentate în special de cele cu index glicemic redus (absorbţie lentă) şi se vor evita dulciurile (index glicemic ridicat, absorbţie rapidă). Cu toate acestea, micile abateri în ocazii speciale, aniversări, etc. sunt tolerate, pentru a ameliora puţin cotidianul copilului diabetic, supus unor constrângeri majore legate de injecţii, controlul glicemic şi urinar etc.

În mare, distribuţia caloriilor va fi următoarea: mic dejun – 20%, gustare ora 10^{00} – 10%, dejun – 30%, gustare ora 16^{00} – 10%, cina – 30%. Aportul alimentar va fi ajustat în funcţie de efortul fizic previzibil (de exemplu: mic dejun mai consistent în zilele cu educaţie fizică dimineaţa, etc.).

Educaţie şi supraveghere

Educaţia pacientului diabetic este fundamentală, o bună înţelegere a naturii bolii, a necesităţii unui tratament continuu şi a unei supravegheri riguroase fiind garanţia unei evoluţii fără complicaţiile redutabile deja enumerate. Educaţia familiei este la fel de importantă, deoarece părinţii sunt cei care asigură buna desfăşurare a tratamentului (administrările de insulină cotidiene, adaptarea dozelor, controlul urinar şi sanguin, etc.), cel mai adesea până la vârsta de 9-10 ani. După această vârstă copiii trebuie încurajaţi să participe activ la propriul lor tratament şi supraveghere. În cursul spitalizării iniţiale şi a consultaţiilor ulterioare vor fi abordate pe rând teme precum: mecanismele diabetului şi complicaţiile sale, factorii de decompensare, tipurile de insulină şi

modul lor de acţiune şi conservare, tehnica injectării, adaptarea dozelor, importanţa controalelor glicemiei şi glicozuriei repetate, regimul alimentar, tratamentul hipoglicemiei şi al cetozei, etc. O relaţie de bună calitate între copil şi familia sa pe de-o parte şi personalul medical pe de altă parte facilitează complianţa la tratament în această boală cronică.

Supravegherea medicală va include, pe lângă examenul clinic complet, dozarea hemoglobinei glicozilate (HbA1c). Valoarea sa este proporţională cu concentraţia de glucoză intraeritocitară, deci cu nivelul glicemiei. HbA1c reflectă echilibrul glicemic al ultimelor 3 luni, durata de viaţă a eritrocitelor fiind de aproximativ 120 zile.

Tratamentul hipoglicemiei

Este o urgenţă. Cel mai adesea ingestia de zahăr (5 g/20 kg corp) este suficientă pentru restabilirea unei glicemii normale. În locul zahărului pot fi folosite: sucurile dulci, prăjituri sau biscuiţi, dar conţinutul lor în zahar este variabil, iar prezenţa lipidelor în compoziţia lor scade viteza de absorbţie intestinală a glucozei. Administrarea concomitentă de pâine, când hipoglicemia survine în afara orarului meselor principale, evită apariţia altor hipoglicemii în lanţ. Nu trebuie uitate:

- determinarea unei cauze (alimentaţie insuficientă, efort fizic intens, supradozaj insulinic);
- scăderea a doua zi a dozei de insulină corespunzătoare, dacă s-a dovedit că hipoglicemia nu era datorată unei erori dietetice sau unui efort fizic neobişnuit.

În cazurile grave, când calea orală este imposibilă, sau când hipoglicemia (< 0,6 g/l) persistă după 3 tentative de ingestie de zahăr, se va administra de către anturaj – glucagon (Glucagen) 0,5 – 1 mg subcutanat, când acesta este disponibil, sau de către medic – glucoză în perfuzie intravenoasă.

Tratamentul cetozei diabetice, fără acidoză

Cetoza diabetică, rezultat al unei carenţe insulinice importante, este definită prin apariţia corpilor cetonici în urină. Când testul urinar (bandelete) confirmă cetonuria, se recomandă injectarea unui supliment de insulină rapidă sau ultrarapidă egal cu 10% din doza totală de insulină / 24 ore şi controlul cu bandelete urinare la fiecare micţiune. Persistenţa cetonuriei după 2 injecţii de insulină rapidă impune spitalizarea.

Tratamentul acidocetozei diabetice

- cântărire, măsurarea tensiunii arteriale; evaluarea deshidratării şi a stării de conştienţă; măsurarea glicemiei capilare (bandeletă); bandeletă urinară; examene de laborator;
- instalarea a 2 perfuzii intravenoase simultane: una de insulină rapidă (doza 0,1 UI/kg/oră; la copilul sub 5 ani 0,05 UI/kg/oră); cealaltă va permite administrarea iniţială de macromolecule şi/ sau bicarbonat de sodiu 1,4% (în caz de colaps cardiovascular, respectiv de acidoză severă cu pH sub 7,1), urmată de administrarea

de ser fiziologic cu adaos de KCl 3g/l pentru a preîntâmpina apariția unei hipokaliemii brutale (5-10 ml/kg/oră), până la obținerea unei glicemii sub 2,5 g/l; apoi acesta va fi înlocuit cu o soluție de glucoză 10%, conținând NaCl 4 g/l, KCl 3g/l, gluconat de calciu 1g/l. Supravegherea glicemiilor capilare este necesară la fiecare oră, pentru adaptarea debitului de insulină (debitul insulinic exprimat în ml/oră = glicemia capilară exprimată în grame/l, fără a se depaşi 3 UI/oră la copilul sub 12 ani şi 4 UI/oră la copilul peste 12 ani), apoi, după stabilizarea glicemiilor, la două ore (Protocol acidocetoză ADIEB 2001, utilizat la CHU Caen). Controlul ionogramei sanguine, al electrocardiogramei (semne de hipokaliemie), ca şi monitorizarea ritmului cardio-respirator şi a tensiunii arteriale sunt esențiale. Supravegherea stării de conştienţă permite depistarea primelor semne ale unui eventual edem cerebral. Corectarea dezechilibrelor glicemic, hidroelectrolitic şi acidobazic se va face în aproximativ 12-24 ore, după care se poate trece la insulină pe cale subcutanată şi la rehidratarea orală.

Bibliografie selectivă

1. PAUL CZERNICHOW, HARRY DORCHY – *Diabétologie pediatrique*, ed. Doin Editeurs, Paris, 1983.
2. PIERRE-FRANCOIS BOUGNCRES, JOSEPH JOS, JEAN-LOUIS CHAUSSAIN – *Le diabete de l'enfant*, ed. Medecine – Sciences Flammarion, 1990.
3. AUJARD K., A. BOURILLON, J GAUDELUS – *Pediatrie*, ed. Ellipses AUPELF/UREF, 1997.
4. RICHARD E. BEHRMAN, ROBERT M. KLIEGMAN, HAL B. JENSON – Nelson Textbook of Pediatrics, (17th edition), 2004
5. Å. BOURILLON, M DEHAN: *Pediatrie pour le praticien* (2eme edition), ed. Masson, Paris, 1996.
6. W.E. HATHAWAY, JR. GROOTHUIS, W.W. HAY JR., JW. PAISLEY – *Current pediatrie diagnosis and treatment (10th edition)*, 1991.
7. GABRIEL PERLEMUTER – Endocrinologie – Diabetologie – Nutrition, collection MedLine, 1994.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complication in insulin-dependent diabetes mellitus*, New England J. Med. 329:977-986, 1993.

13.3. SINDROMUL REYE (A. Georgescu, I. Ardeleanu)

Sindromul Reye reprezintă o tulburare metabolică dobândită, caracterizată prin encefalopatie acută şi degenerescenţă grasă hepatică.

Epidemiologie. Rar întâlnit în prezent, sindromul Reye a cunoscut un maximum de frecvenţă în anii '70 (legat de epidemiile de varicelă şi de gripă cu virus B), incidența sa scăzând spectacular după anul 1988. Incidența maximă s-a notat la vârsta de 6 ani (4 – 12) ani, afectarea celor două sexe fiind egală. Se estimează că formele uşoare scapă adesea nediagnosticate, ele vindecându-se fără probleme.

Etiopatogenie. Sindromul Reye este asociat cu infecţiile virale (gripă, varicelă, adenovirusuri ca, de ex. tipul '7), în patogenie fiind implicat antigenul adenoviral circulant Penton. Cazuri sporadice s-au raportat în contextul:

- ingestiei de salicilaţi (copiii care primesc aspirină pe termen lung sunt candidaţi la imunizarea antigripală pentru a reduce riscul de sindrom Reye). Se consideră că riscul de sindrom Reye la copiii care – fiind sub tratament cu salicilaţi – li se administrează vaccinul antivaricelic, este mult mai mic decât la cei care fac varicelă cu virus sălbatic;
- hepatotoxicitatea de tip idiosincrazic la acid valproic (la subiecţi care pot avea o predispoziţie genetică);
- „boala vărsăturilor jamaicane" (provocată de hipoglicină);
- ingestia de aflatoxină, insecticide, ş.a.
- un sindrom asemănător (Reye-like), cu caracter recurent, se întâlneşte la copiii cu defecte genetice ale oxidării acizilor graşi, este transmis autosomal-recesiv şi se manifestă ca encefalopatie recurentă şi hipoketotică.

Fiziopatologia sindromului Reye este determinată de pierderea generalizată a funcţiilor mitocondriilor (organitele celulare responsabile de producerea energiei necesare acesteia), fapt care duce la perturbarea metabolismului acizilor graşi şi al carnitinei. Activitatea enzimelor intramitocondriale hepatice este redusă adesea la mai puţin de 50% din valorile normale (mai ales ornitin-transcarbamilaza: OTC, carbamil-fosfat-sintetaza: CPS şi piruvat dehidrogenaza: PDH), ceea ce explică hiperamoniemia. Cauza acestei disfuncţii mitocondriale rămâne necunoscută (legătura cu folosirea salicilaţilor şi/sau a antiemeticelor, sau cu infecţiile virale menţionate, sugerată de diverse studii, nu este pe deplin demonstrată).

Anatomie patologică

- degenerescenţă grasă a viscerelor (steatoză microveziculară), predominant hepatică (ficatul apare alb sau galben datorită încărcării cu trigliceride);
- anomalii morfologice şi funcţionale ale mitocondriilor (microscopie electronică).

- leziunile cerebrale sunt în general nespecifice (edem cerebral marcat, de tip citotoxic, fără infiltrate inflamatorii sau necroză). Edemul cerebral poate angaja structurile cerebrale prin gaura occipitală sau poate comprima trunchiul cerebral (ambele potențial fatale).

La copiii care supraviețuiesc, modificările histologice hepatice se normalizează în 8-12 săptămâni de la debut. Biopsia hepatică este indicată şi pentru diagnosticul diferențial cu alte boli (metabolice sau toxice), mai ales la copilul cu vârsta sub 2 ani.

Tablou clinic

Sindromul Reye clasic prezintă o evoluție bifazică: la un copil de regulă sănătos anterior, apare o afecțiune prodromală febrilă, cu semne de infecție respiratorie superioară (în circa 90% din cazuri) sau varicelă (în 5 – 7% din cazuri). După un interval liber (în care copilul este aparent vindecat), la circa 5 – 7 zile de la debutul bolii virale, apare brusc un tablou marcat de vărsături, însoțite sau urmate (în câteva ore) de manifestări neurologice severe: delir, comportament agresiv, stupor, putând evolua rapid către convulsii, comă şi moarte. De menționat că lipseşte orice semn neurologic de focar sau de iritație meningeală.

S-au propus (1) stadii clinice evolutive (primele trei grade reprezintă forme uşoare şi moderate, celelalte două exprimând forme severe). Astfel, în funcție de simptomatologia prezentă la internare, s-a propus următoarea stadializare clinică:

- gradul I (letargic şi somnolent, cu vărsături şi semne de disfuncție hepatică);
- gradul II (letargie profundă, confuzii, delir agresiv, hiperventilație, hiperreflexie);
- gradul III (comă superficială, eventual convulsii, rigiditate de decorticare, cu reflexe pupilare la lumină intacte);
- gradul IV (convulsii, comă tot mai profundă, rigiditate de decerebrare, pierderea reflexelor oculo – cefalice, pupile fixe);
- gradul V (comă profundă, pierderea reflexelor osteotendinoase, midriază fixă, intermitent alternanță a flaciditătii cu decerebrarea, oprirea respirației, iar traseele EEG tind să devină izoelectrice).

Examenul fizic evidențiază hepatomegalie (uşoară sau moderată), la circa 40% dintre cazuri, cu anomalii ale funcțiilor hepatice. De subliniat faptul că aceşti copii rămân anicterici, iar LCR este normal, dar hipertensiv. Majoritatea cazurilor prezintă forma uşoară a bolii, fără tendință de agravare.

Tabloul paraclinic se caracterizează prin eliberarea explozivă a unor enzime din ficat şi muşchi: aminotransferaze (transaminazele serice au valori de peste trei ori mai mari decât cele normale), creatinkinază şi dehidrogenază lactică. Se remarcă de asemenea creşterea marcată a activității enzimelor mitocondriale (glutamat – dehidrogenaza serică).

Alte modificări: – hiperamoniemie (există o relație direct proporțională între nivelul amoniemiei şi instalarea comei);

- hipoprotrombinemie (care nu răspunde la administrarea de vitamina K) şi ea factor de gravitate;
- hipoglicemie, mai ales la copilul mic (se impune însă investigarea atentă a acestora, pentru a se face diagnosticul diferențial cu o serie de boli metabolice);
- creşterea nivelului unor aminoacizi serici (alanină, glutamină, lizină);
- modificările ale gazelor sanguine şi ale echilibrului acido-bazic (alcaloză respiratorie – prin hiperventilație – şi acidoză metabolică);
- creşterea valorilor serice ale ureei, creatininei şi acidului uric;
- eventual creşterea amilazelor şi lipazelor serice (în cazul afectării pancreatice);
- modificări electrolitice (hipernatriemie, hipokaliemie, hipofosfatemie).

Examenul fundului de ochi arată semnele hipertensiunii intracraniene: stază în venele retiniene, edem papilar şi hemoragii retiniene.

Puncția lombară evidențiază un LCR hipertensiv, cu aspect clar, fără alte modificări patologice (eventual hipoglicorahie la cei cu hipoglicemie).

Traseele EEG de fond sunt foarte lente, cu descărcări paroxistice în timpul crizelor convulsive.

Tomografia computerizată confirmă edemul cerebral şi exclude alte cauze de encefalopatie acută.

Pentru diagnosticul diferențial sunt necesare examene toxicologice (din sânge, urină, LCR).

Diagnostic pozitiv

Suspiciunea de sindrom Reye se impune la orice copil care dezvoltă o encefalopatie cu debut acut, asociată cu disfuncție hepatică şi vărsături incoercibile, în contextul absenței unei expuneri la metale grele sau alte toxice. Pentru un diagnostic cât mai precoce sunt necesare un înalt grad de suspiciune clinică şi o rapidă evaluare a funcțiilor hepatice la suspecți. Diagnosticul este sugerat de creşterea marcată a aminotransferazelor serice, de prelungirea timpului de protrombină şi creşterea amoniemiei. Celelalte modificări paraclinice şi PBH tranşează de regulă diagnosticul.

Diagnostic diferențial se face cu come de alte cauze şi cu disfuncții hepatice:

- meningite şi encefalite virale,
- hepatite virale anicterice, fulminante,
- encefalopatii hipoxic-ischemice şi toxice,
- intoxicații (fosfor, plumb, tetraclorură de carbon, salicilați, valproat),
- cetoacidoza diabetică,

- predispoziția genetică la hepatotoxicitate în cazul acidului valproic
- şoc hemoragic cu encefalopatie.

Investigarea aprofundată a sindromului Reye a dus la conturarea unei varietăți de boli metabolice nedefinite anterior, al căror tablou clinic şi histopatologic asemănător acestuia impune includerea în diagnostic diferențial:

- defecte ale ciclului ureei (de ex. ornitin – transcarbamilaza sau carbamil – fosfat – sintetaza);
- anumite aminoacidurii organice (de ex. aciduria glutarică de tip I);
- defecte ale lanțului respirator (deficiențe ale acetil – CoA – dehidrogenazei;
- deficiențe de 3 – OH, 3 – metil – glutaril – CoA – liază ş.a.);
- defecte ale metabolismului glucidic (de exemplu intoleranța la fructoză).

Alte entități rare de avut în vedere: deficiența sistemică de carnitină, deficiența de carnitin – palmitoil – transferază hepatică.

În prezent se cunoaşte o întreagă clasă de hepatopatii mitocondriale caracterizate prin:

a. defecte în oxidarea acizilor graşi
b. perturbări ale fosforilării oxidative sau
c.disfuncții mitocondriale generalizate.

Hepatocitele, bogate în mitocondrii (datorită energiei necesare desfăşurării proceselor metabolice) sunt un organ – țintă pentru acest tip de boli.

Trebuie avute în vedere toate afecțiunile metabolice cu insuficiență hepatică acută, care mimează sindromul Reye.

Evoluție şi prognostic. Durata perturbărilor cerebrale este cel mai bun indicator predictiv al prognosticului final:

- la cei cu boală de gradul I vindecarea este rapidă şi completă,
- la cei cu grade mai severe se notează sechele neuropsihice subtile, legate de inteligență, achiziții şcolare, integrare vizual – motorie, formarea conceptelor etc.

Nivelul amoniemiei are o valoare predictivă în ceea ce priveşte riscul evoluției către stadii mai avansate ale bolii (de ex. concentrații de peste 100 mg/dl în stadiul I implică risc major în acest sens, iar valori de peste cinci ori mai mari față de cele normale s-au asociat cu o mortalitate crescută).

Mortalitatea variază de la circa 10% în stadiile I şi II ale bolii până la peste 60% în stadiul IV – V. Majoritatea deceselor survin în primele 48 de ore de boală şi sunt mai frecvente la copiii care prezintă convulsii şi stop respirator. Recurențele sunt rare. În evoluția sindromului pot apărea situații diverse, ce pot fi considerate complicații: perturbări hidro-electrolitice severe cu hipotensiune arterială, până la şoc, diabet insipid (prin secreție inadecvată a ADH), aritmii cardiace, diateze hemoragice (mai

ales hemoragii gastrointestinale), pancreatită, pneumonie de aspirație, insuficiență respiratorie.

Tratamentul impune un diagnostic precis. Este suportiv şi implică mai multe laturi:

Esențial este controlul presiunii intracraniene crescute (prin edem cerebral) – cauză majoră de deces. Ea trebuie diagnosticată cât mai precoce spre a fi contracarată (manitol, dexametazonă, glicerol) în vederea menținerii metabolismului aerobiotic. Conduita variază cu gravitatea clinică: în gradul I poate fi suficientă supravegherea, în grade mai avansate tratamentul fiind mai agresiv.

La copilul cu edem cerebral aportul lichidian va fi redus la aproximativ 1,5 l/m^2s.c./zi. Manipularea şi stimularea copilului vor fi reduse (suptul – de exemplu – poate creşte presiunea intracraniană).

Un cateter arterial permanent permite evaluarea continuă a presiunii de perfuzie cerebrală. Se impune menținerea presiunii intracraniene la valori sub 20 mmHg, iar a presiunii de perfuzie cerebrală la peste 50 mmHg.

Monitorizarea atentă a presiunii LCR poate fi un valoros ghid pentru stabilirea conduitei terapeutice.

Intubația traheală şi ventilația asistată, la copilul comatos permit oxigenarea adecvată şi previn hipoxia (de notat că hiperventilația induce hipocarbie care diminuă fluxul sanguin cerebral prin vasoconstricție la acest nivel).

Un efect protector asupra SNC, prin diminuarea cerințelor metabolice cerebrale, îl poate avea administrarea de pentobarbital (2,5 mg/kgc) în scopul menținerii unui nivel seric al barbitalului de 20 – 30 µg/ml. Este necesară prudență, deoarece dozele excesive pot deprima funcția cardiacă, scădea tensiunea arterială şi – ca atare – diminuă presiunea de perfuzie cerebrală.

- Glucoza (10 – 15%) i.v. trebuie administrată în toate cazurile, depleția de glicogen fiind comună.
- Hipertermia trebuie evitată, ca şi deshidratarea.
- Coagulopatia impune administrarea de vitamina K, plasmă proaspăt congelată şi transfuzii de plachete.
- Alte măsuri, cu eficiență discutabilă: antibiotice neabsorbabile (Neomicina) pentru encefalopatia hepatică, exsanguinotransfuzia, plasmafereza, hemodializa sau dializa peritoneală.

Natura reversibilă a sindromului nu indică transplantul hepatic.

Bibliografie selectivă

1. RUDOLPH J.A.; BALISTRERI W.F. – *Reye Syndrome and the Mitochondrial Hepatopathies*. Nelson – Textbook of Pediatrics 17th Ed., Behrman, R.E.; Kliegman, R.M.; Jenson H.B. (Edts.) W.B. Saunders Co., 2004, p.1335 (chpt. 342).

2. ROWLEY, A.H.; SHULMAN, S.T. – *Kawasaki Disease*. Ibidem p. 828 (chpt. 156).
3. Mc INTOSH, K. – *Rhinoviruses*. Ibidem, p.1080 (chpt. 241).
4. JOHNSTON, M.V. – *Encephalopathies*. Ibidem, p.2027 (chpt. 591).
5. IORDĂCHESCU, F.; MIHALACHE, I. – *Sindromul Reye în pediatrie*. „Tratat de pediatrie" Ed. I. Ciofu, E.P.; Ciofu, C. (Edts), Ed. Medicală 2001, p. 644.
6. ANCA, I. (sub red.): *Urgențe în pediatrie*, Ed. Medicală, 1991, p. 399.
*** THE MERCK MANUAL OF DIAGNOSIS AND THERAPY, 17th Ed., Beers M.H.; Berkow R.(Edts.), 1999, p. 2357.

13.4. FENILCETONURIA (PKU) (I. Ardeleanu)

Definiție. Fenilcetonuria este o boală genetică de metabolism a fenilalaninei, datorată deficitului de fenilalaninhidroxilază sau de cofactor al acesteia (tetrahidrobiopterin).

Patogenie. Este o boală cu transmitere autozomal-recesivă (ca și fibroza chistică de pancreas, ß-talasemia majoră ş.a.), care se manifestă clinic doar la homozigoți. Părinții, heterozigoți clinic sănătoşi, au un risc de 25% de a avea copii afectați. Boala poate apărea la mai multe persoane din fratrie, sărind una sau mai multe generații. Frecvența de apariție a bolii este de 1 la 15000 de nou-născuți. Consagvinitatea creşte riscul de apariție a bolii. Gena mutantă este localizată pe autozomi, ceea ce face ca afectarea ambelor sexe să fie egală.

Fenilalanina este un aminoacid esențial (aport exclusiv exogen), care este utilizată pentru sinteza proteică, restul fiind convertit în tirozină la nivel hepatic sub acțiunea fenilalaninhidoxilazei. În absența acestei enzime, se acumulează în lichidele organismului cantități mari de fenilalanină şi de metaboliți ai ei, produşi pe o cale alternativă (acid fenilpiruvic, acid fenillactic, acid ortohidroxifenilacetic), care se elimină urinar sub formă de cetone. Creierul este principalul organ afectat de nivelul crescut al fenilalaninei, unde se constată mielinizare incompletă şi reacție reparatorie glială.

Severitatea bolii depinde de gradul deficienței enzimatice, putând varia de la valori foarte mari ale fenilalaninemiei (> 20 mg/dl), ca în forma clasică de PKU, până la valori uşor crescute (2 – 6 mg/dl). În primul caz fenilalanina în exces este metabolizată la fenilcetone (fenilpiruvat şi fenilacetat) care sunt excretate urinar. Afectarea cerebrală este determinată de hiperfenilalaninemie (metaboliții cetonici ai acesteia nu au nici un rol în patogenia afectării cerebrale), care interferează transportul în creier al altor aminoacizi (tirozină, triptofan).

Manifestări clinice. Nou-născutul este normal la naştere, tabloul clinic constituindu-se în timp şi fiind reprezentat de:

- semne neurologice: retard mental progresiv (IQ în medie 40), convulsii (la circa 25% din cazuri), hipertonie, spasticitate, absența controlului sfincterian, hiperactivitate, ROT vii, stereotipii, limbaj redus. Retardul mintal poate fi inaparent în primele luni, apoi devine evident şi de regulă este sever (netratați, cei mai mulți copii vor necesita îngrijiri în instituții speciale). Copilul mai mare, netratat, devine hiperactiv şi prezintă mişcări fără scop, legănări (balansări) ritmice şi atetoză.
- vărsături, uneori severe (confuzie cu stenoza hipertrofică de pilor), care pot apărea precoce;
- retard staturo-ponderal marcat;
- pigmentare redusă (tegumente albe, păr blond, ochi albaştri) datorită inhibării de către fenilalanină a tirozinhidroxilazei, enzima care transformă tirozina în melanină;
- uneori dermatită descuamativă (erupție seboreică sau eczematoidă).
- copiii emană un miros neplăcut de acid fenilacetic, descris ca miros de mucegai sau de şoarece.
- alte manifestări: microcefalie, arcada maxilară proeminentă, cu dinți larg spațiați şi hipoplazie a smaltului.

În țările în care se aplică programele de screening neonatal pentru depistarea PKU nu se întâlnesc de regulă formele severe de boală.

Tabloul paraclinic se caracterizează printr-un nivel al fenilalaninei plasmatice > 20 mg/dl (în mod normal valoarea acesteia nu depăşeşte 2 mg/dl).

- eliminare crescută de cetone în urină (ceea ce îi conferă un miros particular, „de şoarece")
- testul Guthrie de depistare a bolii (test calitativ bazat pe inhibarea coloniilor de bacili subtilis de către nivelurile crescute de fenilalanină din sânge), este obligatoriu la toți nou-născuții la 24-48 de ore de viață, după începerea alimentației cu proteine (pentru a scădea riscul rezultatelor fals negative în formele uşoare de boală). Pozitivarea lui obligă la efectuarea dozărilor cantitative (fluorimetric, spectrometric).
- EEG cu anomalii (mai ales în formele convulsivante), prezente la peste 50% din cazuri.
- tirozinemie normală

Diagnosticul diferențial se face cu hiperfenilalaninemii secundare (deficite în metabolismul biopterinei) sau tranzitorii (deficit enzimatic parțial), cu alte cauze de encefalopatii cu sindrom convulsiv şi retard mintal (în cazul diagnosticului tardiv).

Tratamentul urmăreşte reducerea fenilalaninei din organism şi este în primul rând dietetic, cu scăderea aportului de fenilalanină la minimum (60 – 90 mg/kg la sugar, 20 mg/kg la copilul de peste 1 an), astfel încât nivelul seric al fenilalaninei să fie menținut sub 6 mg/dl.

Dieta restrictivă trebuie instituită cât mai precoce, pentru a preveni instalarea leziunilor cerebrale ireversibile şi trebuie să dureze toată viaţa (dieta discontinuă poate determina scăderea IQ şi a performanţelor cognitive).

La sugarul mic se folosesc preparate speciale cu conţinut scăzut de fenilalanină (Lofenalac, Aponti PKU, Minafen, Phenex Abbott), suplimentându-se alimentaţia cu preparate clasice de lapte, dacă nivelul fenilalaninemiei este mai mic de 10 mg/dl. Alimentaţia naturală este contraindicată la aceşti copii. La copilul mai mare se va recurge la dietă vegetariană hipoproteică.

Aportul unor mici cantităţi de fenilalanină este obligatoriu (este aminoacid nefiind sintetizat de către organism), pentru a asigura o dezvoltare normală, deficitul de fenilalanină determinând letargie, tulburări de creştere, anorexie, anemie, rash, diaree, chiar deces.

În această boală tirozina devine aminoacid esenţial, astfel încât aportul ei trebuie asigurat printr-o dietă adecvată. Administrarea orală de cofactor (BH_4) în formele mai puţin severe poate produce reduceri semnificative ale fenilalaninemiei.

Tratamentul dietetic impune monitorizarea atentă a nivelurilor plasmatice ale fenilalaninei, supravegherea unui nutriţionist şi educarea atentă a copilului şi a familiei sale.

Prognosticul este bun în condiţiile respectării dietei, iniţiată precoce. Femeile cu fenilcetonurie pot da naştere unor copii cu retard mintal, microcefalie (encefalopatia fenilpiruvică) şi malformaţii congenitale ale cord, dacă în timpul sarcinii valorile fenilalaninei în ser au fost crescute (ideal acestea trebuie menţinute prin dietă sub 6 mg/dl); fenilalanina şi metaboliţii ei trecând bariera placentară.

Bibliografie selectivă

1. REZVANI, I. – *Defects in Metabolism of AminoAcids*, Nelson – Text book of Pediatrics 17th Ed., Behrman, R.E.; Kliegman, R.M.; Jenson H.B. (Edts.) W.B. Saunders Co., 2004, p.398 (Chpt. 74).
2. GRIGORESCU–SIDO, P. – *Fenilcetonuria* în „Tratat de pediatrie" Ciofu, E.P.; Ciofu, C. (Edts), Ed. Medicală, 2001, p.1351-1354
3. LUPEA, I. – *Fenilcetonuria* în Neonatologie, Ed. Dacia, 1994, p.

14. ONCOLOGIE PEDIATRICĂ

NEUROBLASTOMUL (M. Craiu)

Definiţie

Malignităţile tind să devină din ce în ce mai importante în practica pediatrică, deoarece ele constituie cea de-a doua cauză de deces la copil până la 14 ani, după traumatisme şi accidente. La ora actuală, cancerele diagnosticate la copil reprezintă 0,3% din toate cancerele diagnosticate [6].

Neuroblastomul (NB) reprezintă cel mai frecvent neoplasm la vârsta de sugar (aproximativ jumătate din cancerele descrise la nou-născut şi 12% din cele ale sugarului) [1, 6] şi reprezintă a treia malignitate (ca frecvenţă) la copil, însumând 7-10% din toate cazurile de cancer pediatric. Ceea ce este caracteristic acestei tumori unice este marea variabilitate evolutivă, de la progresii „fulgerătoare" (cu diagnostic tardiv, la un copil ce prezintă metastaze generalizate – 70% din cazuri sunt diagnosticate în această etapă), până la transformare în tumoră benignă sau chiar regresie spontană. Este descrisă şi situaţia inversă, de transformare malignă a unui ganglioglom cerebral în neuroblastom [7]. Din păcate NB reprezintă încă – o confruntare dificilă pentru oncopediatru, fiind responsabil de 15% din decesele pediatrice datorate malignităţilor.

Incidenţa este de 1/10 000 nou-născuţi vii. 85% din cazuri sunt depistate la copii cu vârste sub 5 ani, fiind descris cu totul excepţional la adolescent. Doar 3% din NB sunt descrise la copii cu vârstă peste 10 ani [6]. Vârsta medie la momentul diagnosticului este de 20 luni.

Etiologie

Deşi au fost citate cazuri de neuroblastom după expunere a fătului la fenobarbital, alcool sau hidantoină, este puţin probabil ca factorii de mediu să contribuie decisiv la apariţia acestui tip de malignitate. Studiile de citogenetică tumorală au obiectivat multiple (80% din cazuri au astfel de anomalii) tipuri de aberaţii cromozomiale la nivelul neuroblastelor [2]:

- Hiperdiploidii (peste 50 de cromozomi la nivelul celulelor maligne) această variantă citogenetică se asociază cu un prognostic relativ favorabil, prin extensia mai redusă în momentul diagnosticului şi prin răspunsul mai bun la chimioterapie decât celelalte variante de NB.
- Monosomie parţială a braţului scurt al cromozomului 1: $1p^-$.
- Deleţie distală a braţului scurt al cromozomului 1: del (1p31) – de obicei aceste variante citogenetice se asociază cu un prognostic rezervat, prin extensia masivă în momentul diagnosticului şi prin răspunsul modest la chimioterapie.

• Anomalii ale cromozomului 17.

• Translocație la nivelul genei ce codifică ALK (anaplastic lymphoma kinase) la nivelul neuroblastelor: t (2; 5) (p23 ; q35) [10].

• Amplificarea protooncogenului N-myc. Acesta este prezent în mod normal pe brațul scurt al cromozomului 2, sub forma unei copii unice. Pe măsură ce acest proces de amplificare este mai intens (peste 10 copii ale N-myc) prognosticul se înrăutățește, asociindu-se cu stadii avansate ale NB la momentul diagnosticului.

• Amplificarea protooncogenului N-ras este de asemenea descrisă în neuroblaste.

Histologie

NB: reprezintă unul din tipurile de afecțiuni ce formează marea grupă a neurocristopatiilor (au originea în celulele crestei neurale), alături de feocromocitom, neurofibromatoză, tumorile sistemului APUD etc. La nivelul crestei neurale se află celule STEM ce se vor diferenția, dând naștere simpatoblastelor.

Sunt descrise 3 tipuri distincte histologic, care au prognostic total diferit [3]. Sunt citate și cazuri în care este descrisă, la nivelul aceleiași piese histologice, coexistența tuturor celor trei variante morfologice.

a. Neuroblastomul (NB) – este caracterizat morfologic de un proces difuz de proliferare a unor celule mici și rotunde, dispuse în forme ce evocă niște cuiburi sau rozete. Aceste aglomerări celulare sunt separate de septuri subțiri și neregulate, de natură fibrovasculară.

b. Ganglioneuromul (GGN) – este tipul benign de tumoră, și conține celule complet diferențiate, de tip ganglionar, dispuse pe un fond de fibroblaști și de celule de tip Schwann.

c. Ganglioneuroblastomul (GGNB) – are o rată de progresie intermediară între ganglioneurom și neuroblastom și este complex din punct de vedere histologic. Clasificarea Stout descrie 2 variante histologice: GGNB compozit (cuprinde unul sau mai mulți noduli de neuroblastom pe un fond de celule Schwann-like și fibroblaști) și GGNB difuz (acesta cuprinde un amestec bizar de celule ganglionare adulte cu neuroblaste).

Diagnosticul diferențial histologic include malignități cu „celule mici rotunde" cum ar fi:

- Limfoame non-hodgkiniene
- Rabdomiosarcom embrionar
- Neuroepiteliom
- Unele forme de nefroblstom
- Sarcom Ewing

Manifestări clinice

În cele mai multe cazuri diagnosticul pleacă de la observarea de către părinți a semnelor și simptomelor produse de compresia tumorală – a tumorii primitive sau a metastazelor acesteia – asupra organelor învecinate cu NB. Evoluția rapidă și agresivă a tumorii poate genera situații paradoxale, în care examenul clinic de rutină al unui sugar aparent sănătos sau cu acuze minore să ridice suspiciunea de NB (am în memorie cazul unui sugar pe care l-am examinat la camera de gardă, unde fusese adus de părinți pentru wheezing – copilul avea o formă ușoară de bronșiolită acută; palparea abdomenului a relevat o tumoră voluminoasă, cu contact lombar, având dimensiunile unui măr; copilul fusese complet asimptomatic, și în urmă cu o lună a fost examinat de medicul de dispensar în vederea bilanțului de etapă și a vaccinării – la acel moment nu a fost decelată tumora).

Manifestările compresive sunt în relație cu localizarea NB (vezi tabelul 1).

Tabelul 1. Localizarea topografică a neuroblastomului (tumora primară)

LOCALIZARE	PROCENT
Abdomen (în total) – din care:	70%
Suprarenal	45%
Retroperitoneal	25%
Torace	20%
Pelvis	5%
Cervical	4%
Alte localizări rare: în nări (estezioneuroblastom) [12], intracranian, ficat	sub 1%

Rareori, sediul primar al tumorii nu poate fi depistat. Din nefericire cei mai mulți copii (50% din sugari și 70% din cei cu vârstă mai mare) sunt diagnosticați în stadiul metastatic.

Printre manifestările bolii legate de fenomene compresive se descriu (într-o succesiune topografică, cranio-caudală a tumorii primare):

• Semne de hipertensune intracraniană (în localizarea SNC): cefalee, vărsături „în jet", triada Cushing = bradicardie + hipertensiune arterială + tulburări de ritm respirator (aceasta apare în cazurile de HIC severă, cu iminență de herniere a structurilor cerebrale).

• Voce bitonală (prin paralizie de laringeu recurent), torticolis, heterocromie de iris, sindrom Claude-Bernard-Horner = ptoză palpebrală + mioză + enoftalmie (în localizările cervicale).

• Dispnee, sindrom de venă cavă superioară cu „edem în pelerină" (acesta interesează doar extremitatea cefalică și membrele superioare), sindrom esofagian = disfagie + sialoree + sughiț (în localizările toracice).

• Durerile abdominale și mărirea de volum a abdomenului (se asociază frecvent cu anorexie, stare nedefinită de rău, astenie, vărsături, diaree, meteorism abdominal) sunt prezente în cazurile cu localizare abdominală.

• Tumorile cu localizare paraspinală pot să evolueze prin contiguitate, „traversând" găurile de conjugare vertebrale, pentru a ajunge la nivelul canalului medular. Aceste tumori, ce evoluează în „bi-sac", pot produce compresie asupra măduvei: paraplegie, sindrom de coadă de cal, dureri în extremități etc.

• Tumorile cu localizare în pelvis pot comprima vena cavă inferioară, la origine, cu edem important al membrelor inferioare. Pot să apară tulburări micționale sau de defecație, prin compresie directă asupra vezicii sau rectului.

Locurile unde pot să apară *metastaze* sunt:

- măduva hematogenă – aspiratul medular poate obiectiva neuroblastele metastatice, dispuse în grămezi, cu aspect tipic de „cuib" sau „mură". Acesta este locul unde apar cel mai frecvent metastazele. Aceşti copii au paloare (prin anemie) + sângerări (prin trombocitopenie) + susceptibilitate crescută la infecții (prin granulocitopenie);
- os – de obicei afectarea compactei presupune şi afectarea măduvei. Copilul prezintă dureri osoase şi şchiopătat;
- ficat – acesta este extrem de dur la palpare – sindrom Pepper = NB + metastaze hepatice;
- testicul şi scrot [13];
- piele şi țesut celular subcutanat – aspect infiltrativ papular cu tentă violacee (în literatura anglosaxonă acest aspect este denumit „blue-berry muffin" = brioşă cu mure);
- orbită – ptoză palpebrală, protruzia globului ocular, tumefacție periorbitară şi echimoze locale, cu tentă violacee („racoon eyes" în literatura anglosaxonă = ochi de raton – datorită aspectului particular, cu tentă închisă, violacee, aproape neagră), sindrom Hutchinson = NB + metastaze în orbită şi edem periorbitar.

Unii copii nu au manifestări tumorale de tip compresiv evidente, dar au o serie de fenomene paraneoplazice, legate de activitatea secretorie a NB.

Pot să apară ca fenomene paraneoplazice:

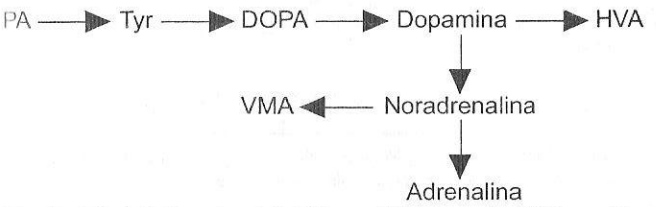
- diaree apoasă – prin secreție de VIP (polipeptid intestinal vasoactiv) [3, 11];
- HTA – prin secreție de catecoli;
- apar rareori sindrom Cushing, CID, sindrom febril prelungit;
- sindromul oculo-cerebelo-mioclonic Kinsbourne = opsoclonii + mioclonii + ataxie (la copii fără afectare metastatică la nivelul SNC).

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se pune pe corelația aspectelor clinice descrise cu o serie de investigații. Investigațiile paraclinice care orientează în mod specific diagnosticul sunt extrem de puține. Majoritatea anomaliilor biologice sunt nespecifice şi apar fie prin efectul metastazelor în diverse

organe şi sisteme, fie ca fenomene paraneoplazice. Specifice sunt creşterile marcate ale nivelurilor de catecoli urinari [4] (vezi figura 1).

Figura 1. Metabolismul catecolaminelor



PA = fenilalanină, Tyr = tirozină, HVA = acid homovanilic, VMA = acid vanilmandelic

Valorile normale ale catecolilor urinari:
VMA = 5-14 micromoli/24 ore
HVA = 11-38 micromoli/24 ore
Dopamina = 130-780 nanomoli/24 ore.

Alți markeri biologici tumorali sunt citați în literatură:

– Enolaza neuron-specifică – aceasta este o enzimă glicolitică ce realizează conversia difosfogliceratului în fosfo-enolpiruvat. Există două tipuri de izoenzime la nivelul celulelor nervoase: a-a şi g-g. Aceasta din urmă este prezentă doar în neuroni, nu şi în celulele gliale. Enolaza neuron-specifică este g-enolaza şi mai poate fi decelată în cazurile de tumoră Wilms (nefroblastomul), osteosracomul Ewing, unele leucemii şi în unele limfoame non-Hodgkin.

– Feritina – niveluri crescute de feritină, peste 150 ng/ml, au semnificație prognostică nefavorabilă.

– Gangliozidele – disialoglicozidele GD2.

– Receptori specifici pentru toxina tetanică.

– Polipeptidul Intestinal Vasoactiv (VIP) – are semnificație prognostică favorabilă.

– Anticorpi monoclonali nespecifici – nu au tropism doar pentru neuroblastom ci şi pentru alte țesuturi, derivate din ectoderm.

Alte investigații:

– Hemogramă – poate fi obiectivată pancitopenie prin invazie medulară sau anemie „izolată" prin sângerări repetate intratumoral; trombocitopenie de cauză centrală sau prin CID.

– Probe hepatice – în limite normale, în absența afectării hepatice „masive" – de obicei inițierea tratamentului cu citostatice alterează semnificativ profilul probelor hepatice.

– Imagistică: echografie abdominală (pentru evaluarea dimensiunilor şi raporturilor topografice în cazul localizării abdominale); radiografie abdominală „pe gol" (pentru a evidenția eventuale calcificări intratumorale – existența

acestora sugerază diagnosticul, deoarece ele sunt, în general, absente în nefroblastom şi limfoame); radiografie toracică; CT şi RMN (examenul prin rezonanţă magnetică este extrem de util în cazurile cu invazie spinală „în bi-sac"); scintigrafia cu mIBG (meta-iod-benzil-guanina, marcată cu izotopul I^{131} pentru evaluarea gradului de extensie, în formele diseminate).

– Mielograma – este extrem de utilă în evaluarea formelor diseminate, alături de biopsia ganglionară.

Tabelul 1. Stadializare (după International Staging for Neuroblastoma [5])

Stadiul I. Tumoră localizată: complet excizată chirurgical (macroscopic) cu sau fără reziduu microscopic; ganglionii situaţi atât contralateral cât şi ipsilateral sunt indemni histologic.
Stadiul IIa. Tumoră unilaterală rezecată incomplet din punct de vedere macroscopic; ganglionii identificaţi contralateral cât şi ipsilateral sunt normali histologic.
Stadiul IIb. Tumoră unilaterală cu excizie chirurgicală completă sau incompletă; ganglionii ipsilaterali sunt invadaţi, în timp ce ganglionii contralaterali sunt normali.
Stadiul III. Tumoră ce depăşeşte linia mediană cu sau fără afectare ganglionară regională; tumoră unilaterală cu afectare ganglionară contralaterală; tumoră situată pe linia mediană cu afectare ganglionară bilaterală
Stadiul IV. Afectare generalizată cu metastaze în ganglionii limfatici situaţi la distanţă, în os, în măduva hematogenă, în ficat, în alte organe, cu excepţia situaţiilor listate la stadiul IV s.
Stadiul IV_S Tumoră localizată definită după criteriile de la stadiul I/II şi metastaze limitate la ficat, piele sau măduvă hematogenă.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial este extrem de important în două ipostaze, ce reflectă cele mai frecvente localizări ale NB:

1. Diagnosticul diferenţial al maselor mediastinale.

După localizarea anatomică masele mediastinale sunt de trei tipuri: cu localizare în mediastinul anterior (între stern şi marginea anterioară a siluetei cardiace, la radiografia de profil), cu localizare în mediastinul mijlociu (între marginea anterioară a cordului şi limita anterioară a corpurilor vertebrale) şi cu localizare în şanţurile paravertebrale (dispuse paravertebral, posterior de limita anterioară a corpurilor vertebrale, pe grafia toracică de profil) (vezi tabelul 2). Din punct de vedere al frecvenţei, la copilul mic (sub 2 ani), NB este pe primul loc, în timp ce la copilul mai mare pe primul loc se află limfoamele.

2. Diagnosticul diferenţial al tumorilor abdominale [14].

Diagnosticul diferenţial are în vedere în primul rând vârsta pacientului.

• *La sugarul mic, sub 6 luni* = cel mai frecvent – stenoză hipertrofică de pilor, mai rar duplicaţii enterice, NB.

• *La copilul de 6 luni – 3 ani* = cel mai frecvent – invaginaţia (prin polipi, diverticul Mekel, adenopatie mezenterică, purpură Henoch-Shönlein), mai rar chiste mezenterice, abces apedicular, tumori (NB, nefroblastom).

• *La copilul mare* = malformaţii renale, hidronefroză, chiste enterice, volvulus, chist de coledoc, invaginaţie, plastron apendicular, abces mezenteric, chist mezenteric, abces hepatic, chist hepatic, tumoră hepatică, pseudochist de pancreas, hemangiom hepatic sau splenic, limfom, chist ovarian, tumoră ovariană, NB, nefroblastom, fecaloame, anevrism de aortă abdominală, uter gravid etc.

Evaluarea iniţială a maselor abdominale trebuie să cuprindă, de rutină, o serie de manevre şi explorări:

– tuşeul rectal;
– hemograma completă;
– examenul sumar de urină şi urocultura;
– echografia abdominală.

Tabelul 2. Diagnosticul diferenţial al maselor mediastinale la copil [15]

Mediastin anterior	Mediastin mijlociu	Şanţ paravertebral
Cauze obişnuite	*Cauze obişnuite*	*Cauze obişnuite*
Hipertrofie timică	Limfoame	Neuroblastom
Teratoame	Chist de duplicaţie	Ganglioneurom
Timom malign	(bronhogenic, esofagian)	Ganglioneuroblastom
Cauze rare	*Cauze rare*	*Cauze rare*
Lipom	Adenom esofagian	Neurofibrom plexiform
Sarcom nediferenţiat	Granulom	Chist hidatic
		Sarcom nediferenţial

Tratament

Este evident că tratamentul acestor copii trebuie să fie făcut în secţii cu competenţă în oncopediatrie. Opţiunile terapeutice în faţa cazurilor de NB sunt cele „clasice", folosite în toate tipurile de malignităţi: chimioterapia, rezecţia chirurgicală şi radioterapia.

Rolul major îl deţine polichimioterapia; dintre citostaticele care sunt folosite ar fi de reţinut: ciclofosfamida, ifosfamida, doxorubicina, citostaticele pe bază de platină, epipodofilotoxina. Citostaticele vor fi administrate în diverse regimuri, asociate cu antiemetice foarte puternice (ondansetron = „Zofran" Glaxo). Se poate folosi asocierea Vincristină + Ciclofosfamidă + Adriamicină. Sunt de actualitate şi acele medicamente care stimulează maturarea neuroblastelor, cum este acidul Cis – retinoic.

Alte opţiuni terapeutice aflate încă în stadiul experimental: anticorpi monoclonali împotriva unor epitopi de pe membrana neuroblastelor,

cum ar fi DC 101 [9], medicamente ce conțin izotopi radioactivi fixați pe substanțe ce sunt preluate preferențial de neuroblaste, cum ar fi mIBG, medicamente îndreptate împotriva factorilor pro-angiogenici (stimularea angiogenezei este unul din factorii „cheie" în creşterea tumorilor solide): 1. *citokinele cu rol pro-angiogenic*: interleukina 8 (IL8), interleukina 1beta (IL 1β), factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α), 2. *factorul de creştere vasculară-endotelială* (VEGF receptor 2) [9].

Radioterapia se foloseşte fie pre-operator, pentru a diminua fenomenele compresive, sau pentru a face rezecția mai uşoară. În unele cazuri inoperabile este folosită alături de chimioterapie ca medicație paliativă.

Prognostic

Remisiunea la copiii cu stadii precoce de NB este 85-90%. Aceasta este, de obicei, situația copiilor cu vârstă mică. Copiii mai mari şi adolescenții au forme avansate de boală, cu progresie rapidă şi cu o rată de supraviețuire de 15-38%.

Bibliografie selectivă

1. BADER KL., MILLER R.W.: *US cancer incidence and mortality in the first year of life*. Am J Ds Child, 133: 157, 1979.
2. BRODEUR G.M., FONG C.T.: *Molecular biology and genetics of human neuroblastoma*. Cancer Genet Cytogenet, 41: 153, 1989.
3. LOPEZ-IBOR B., SCHWARTZ A.D.: *Neuroblastoma*, Pediatr Clin North Am, 32: 755, 1985.
4. WILLIAMS C., GREEN M.: *Homovanillic acid and vanillymandelic acid in diagnosis of neuroblastoma*. JAMA, 183: 836, 1963.
5. BRODEUR G.M., SEEGER R.C. et al.: *International criteria for the diagnosis staging and response of treatment in patients with neuroblastoma*. J. Clin Oncol, 6: 1874, 1988.
6. AMERICAN CANCER ACADEMY – *Neuroblastoma in Cancer Resource Center*, date din site-ul Internet al ACA, ianuarie 2001.
7. DAVID K.M., de SANCTIS S. et al.: *Neuroblastomatous recurence of gangliogioma. Case report* J Neurosurg, 93(4): 698-700, 2000.
8. FERRER F.A., PANTSCHENCO A.G. et al.: *Angiogenesis and neuroblastomas: interleukin 8 and interleukin 8 receptor expression in human neuroblastoma*, J Urol, 164 (3 Pt 2): 1016-20, 2000.
9. KLEMENT G., BARUCHEL S. et al.: *Continous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression withour overt toxicity*. J. Clin Invest, 105 (8); R 15-24, 2000.
10. LAMANT L., PULFORD K. et al.: *Expression of the ALK tyrosine kinase gene in neuroblastoma*. Am J Pathol, 156 (5): 1711-21, 2000.
11. RODRIGUEZ M.M., REGALADO J.J. et al.: *Chronic watery diarrhea in a 22-month-old girl*. J Ped, 136(2): 262-5, 2000.

12. PIKUTH D., HEYWANG-KOBRUNNER S.A.: *Imaging of recurrent esthsioneuroblastoma*. Br J Radiol, 72(863): 1052-7, 1979.
13. SIMON T., HERO B. et al.: *Testicular and paratesticular involvement by metastatic neuroblastoma*. Cancer, 88(11); 2636-41, 2000.
14. OSKI F.A., NIEBURG P.I., McMILLAN J.A.: *Abdominal masses*, in The Whole Pediatrician Catalog. Ed. WB Saunders, p. 27-29, 1977.
15. OSKI F.A., NIEBURG P.I., McMILLAN J.A.: *Mediastinal masses in children*, în The Whole Pediatrician Catalog, Ed. WB Saunders, p. 456-457, 1977.

15. URGENȚE

15.1. ABORDAREA URGENȚELOR PEDIATRICE

(D. Predescu)

De reținut

• Orice copil care vine la camera de gardă trebuie abordat ca o urgență până l proba contrarie. Din acest motiv, primele trebuie examinate funcțiile vitale.

• Cere ajutor din timp.

• ABC! Evaluarea se face în această ordine. Intervenția de asemenea.

• Ventilația şi aportul de oxigen sunt întotdeauna pe primul plan!

• Tulburările trebuie tratate pe măsură ce sunt identificate.

• Modificările cele mai severe trebuie abordate primele!

• Reevaluarea este esențială!

Abordare

• Evaluare (rapidă)

• Bilanț (decizie): concluzia de tulburare fiziopatologică

• Intervenție

• Reevaluare (reluarea ciclului de mai sus)

Evaluarea

Orice afecțiune severă poate duce în final la deces (vezi tabelul 1). Acesta este determinat prin afectarea progresivă, succesivă sau simultană, a funcțiilor vitale: aparatul respirator, aparatul circulator şi sistemul nervos central. Afectarea inițial numai a unuia dintre aceste aparate şi sisteme poate duce la alterarea celorlalte dacă nu se intervine prompt şi adecvat.

Mai jos vor fi expuse câteva elemente utile pentru evaluarea clinică rapidă a fiecărui aparat în parte. Combinarea lor realizează evaluarea primară.

Evaluarea clinică se face în ordinea ABC: *Airway* (Căile Respiratorii Superioare), *Breathing* (Respirația), *Circulation* (Circulația).

Tabelul 1. Situații care impun Evaluarea Cardiorespiratorie de Urgență şi, eventual, Asistare Cardiorespiratorie

- FR cu peste 50% mai mare decât maximul pentru vârstă
- Frecvența cardiacă (grosso modo):
  - copil mai mic de 5 ani: < 80/min sau > 180/min
  - copil mai mare de 5 ani: < 60/min sau > 160/min

- Creşterea efortului respirator (tiraj, bătăi de aripioare nazale, geamăt)
- ↓ saturației sau cianoză
- Alterarea conştienței (iritabilitate, somnolență, letargie, scăderea răspunsului la tentativele de comunicare din partea părinților)
- Convulsii
- Purpura febrilă
- Traumatisme
- Arsuri pe mai mult de 10% din suprafața corporală

RECUNOAŞTEREA INSUFICIENȚEI RESPIRATORII POTENȚIALE (evaluarea primară a căilor respiratorii şi a respirației)

Insuficiența respiratorie (IR) este caracterizată clinic prin ventilație şi oxigenare inadecvate. Poate fi cauzată de o boală intrinsecă pulmonară sau a căilor respiratorii superioare, de obstrucția C.R.S sau de un efort respirator ineficace (ex. apnee sau respirații superficiale).

Clasic, definiția IR se sprijină pe analiza gazelor sanguine (AGA): scăderea PaO_2 (hipoxemie), creşterea $PaCO_2$ (hipercarbie), acidoza (pH < 7,40), semne de şunt intrapulmonar semnificativ. Acest capitol pune accentul pe recunoaşterea *clinică* a IR *potențiale*. Orice copil a cărui stare nu se ameliorează după un tratament inițial, cum ar fi oxigenoterapie sau dacă starea lui se deteriorează în continuare, atunci probabil este un IR şi un tratament mai agresiv este oportun. AGA poate fi efectuată pentru confirmarea impresiei clinice sau pentru evaluarea răspunsului la tratament, dar *nu este necesară* pentru depistarea unei IR potențiale.

Evaluarea CRS

• Sunt permeabile?

• Pot fi menținute spontan?

• Este necesară intervenția pentru menținerea lor? (pipe oro/nazo-faringiene; intubarea traheei)

Un copil conştient se aşază singur într-o poziție de confort.

Un copil inconştient cu funcții vitale păstrate poate fi aşezat în „poziție de siguranță" sau, dacă necesită resuscitare cardiopulmonară, i se poate introduce un rulou sub umeri pentru menținerea patenței CRS. Dacă este necesară dezobstruarea CRS, este bine ca aceasta să se realizeze rapid şi cu cât mai puțin stres pentru copil (întâi gura şi apoi nasul).

Evaluarea respirației

Se urmăresc următorii parametri:

• Frecvența respiratorie

• Mecanica respiratorie (efortul respirator)

• Eficiența respirației

Frecvența respiratorie

Creşterea frecvenței respiratorii (FR) – tahipneea – este prima modalitate de adaptare atunci când debitul ventilator (DV) este inadecvat pentru asigurarea unei oxigenări şi/sau ventilații corespunzătoare. Cealaltă posibilitate, creşterea volumului curent, este valabilă numai dacă plămânul este normal.

Frecvența respiratorie în repaus în funcție de vârstă

Vârsta	Frecvența respiratorie (resp./min)
n.n.	50-60
< 1 an	30-40
2-5 ani	25-30
5-12 ani	20-25
> 12 ani	15-20

Advanced Pediatric Life Support. BMJ Publishing Group 1997,. 2nd ed. – modificat.

$$DV = VC \times FR$$

Situațiile care impun creşterea DV sunt afecțiuni ale CRS, plămânului sau diferite cauze de acidoză metabolică în care plămânul încearcă să compenseze prin realizarea unei „alcaloze respiratorii".

Mecanica sau Efortul respirator

Efortul respirator crescut mai poartă şi numele de *detresă respiratorie*. Importanța acesteia se apreciază în funcție de următorii parametri respiratori:

- Tirajul
- Geamătul
- Utilizarea musculaturii accesorii
- Bătăi de aripioare nazale

Tirajul

Poate fi supracostal, subcostal sau intercostal şi amploarea sa este direct proporțională cu efortul respirator. Totuşi, tirajul apare mai lesne la sugari decât la copii datorită complianței mai crescute a toracelui. Din acest motiv apariția sa la copiii mari (peste 6-7 ani) denotă o mare gravitate.

Geamătul

Este produs de expirul cu glota închisă. Este o modalitate de a creşte presiunea din căile respiratorii la sfârşitul expirului pentru menținerea spațiului aerian alveolar. Denotă o afecțiune pulmonară severă care are tendința să afecteze acest spațiu (atelectazie, pneumonie, edem pulmonar). Apare în mod caracteristic la sugari.

Utilizarea musculaturii accesorii

Musculatura inspiratorie accesorie este reprezentată de sternocleidomastoidian şi pielosul gâtului. Gradul lor de utilizare este de asemenea proporțional cu importanța detresei. Contracția lor poate determina mişcarea „de piston" a capului, ceea ce îi scade într-o oarecare măsură eficacitatea.

Bătăile de aripioare nazale

Se întâlnesc mai ales la sugari.

Zgomotele respiratorii

Stridorul este determinat de trecerea aerului în timpul inspirului printr-un spațiu subglotic îngustat. În situațiile severe el poate apărea şi în expir.

Expirul prelungit indică o obstrucție la nivelul căilor respiratorii inferioare. *Wheezing-ul* este expresia audibilă a acestei obstrucții expiratorii.

Importanța stridorului şi wheezing-ului nu este legată de severitatea afecțiunii respiratorii.

Important!

Detresa respiratorie poate fi diminuată sau absentă în următoarele circumstanțe:

- copilul începe să obosească şi nu mai poate susține efortul respirator;
- depresia centrilor respiratori împiedică realizarea unui efort respirator adaptat (comă, edem cerebral, intoxicații);
- o afecțiune neuromusculară (ex. Werdnig-Hoffman, distrofie musculară) creează aceeaşi situație ca cea de mai sus, însă printr-un alt mecanism.

În aceste situații, trebuie evaluată *eficiența respirației*.

Eficiența respirației

Se evaluează prin trei metode:

- *aprecierea intrării aerului* (auscultația plămânilor pentru aprecierea murmurului vezicular);
- *pulsoximetria* (dacă pacientul nu primeşte oxigen suplimentar);
- *efectul respirației inadecvate asupra altor organe şi sisteme.*

Intrarea aerului

Auscultația toracică poate da informații foarte utile despre cantitatea de aer care pătrunde în plămâni. Un torace silențios este un semn extrem de îngrijorător! Observarea *expansiunilor toracice* (sau abdominale la sugari) este, de asemenea, foarte utilă în aprecierea intrării aerului. Ambele apreciază ventilația.

Pulsoximetria (SpO_2)

Datorită utilității sale este supranumită a V-a modalitate de examinare clinică, după inspecție, palpare, percuție şi auscultație. Constă în

măsurarea neinvazivă a hemoglobinei oxigenate (HbO_2) şi reduse (Hb) din sângele arterial şi exprimarea procentuală a formei oxigenate în funcţie de Hb totală după formula:

$$\% \text{ saturaţiei} = HbO_2/(HbO_2 + Hb) \times 100$$

Determinarea este precisă, fiind cu până la 3% mai mică decât oximetria arterială determinată direct (SaO_2) şi se menţine precisă:

- până la valori de circa 70%;
- dacă TAS este mai mare de 30 mmHg (funcţionarea aparatului este dependentă de decelarea unei unde pulsatile la locul unde se face măsurarea);
- la valori ale Hb totale de până la 2-3 g/dl (în absenţa hipoxemiei).

Alte elemente care pot influenţa semnificativ determinările sunt:

- lacul de unghii de culoare albastră sau neagră (scade fals SpO_2);
- onicomicoza (scade fals SpO_2);
- concentraţia mare de carboxi- sau methemoglobină (intoxicaţia cu nitriţi) în sânge (creşte fals SpO_2);
- coloranţi intravasculari (ex. albastru de metilen – utilizat în tratamentul methemoglobinemiei).

Efectul respiraţiei inadecvate asupra altor organe şi sisteme

Alura ventriculară

La sugarii mai mari şi copii, răspunsul iniţial la hipoxemie este prin tahicardie. La nou-născuţi, hipoxemia induce direct bradicardie.

Hipoxemia prelungită este cea mai frecventă cauză de bradicardie; aceasta este un semn preterminal.

Stopul respirator este cauza cea mai frecventă de stop cardiac la copil.

Culoarea pielii

Răspunsul la hipoxemie este paloarea. Cianoza centrală de cauză respiratorie apare tardiv şi este un semn preterminal. La un pacient cu Hb = 12 g/dl, de exemplu, cianoza centrală apare la o saturaţie a Hb de 58%! De aceea este foarte utilă folosirea pulsoximetrului pentru că poate decela desaturarea şi impune intervenţia înaintea apariţiei reacţiilor la nivel de aparat şi sistem.

Cianoza centrală la un copil cu detresă respiratorie are mai degrabă o cauză cardiacă şi în această situaţie ea nu se va ameliora la administrarea d eoxigen.

Starea de conştienţă

Copilul hipoxic sau hipercapnic poate fi agitat şi/sau somnolent. Uneori, afectarea stării de conştienţă se poate manifesta foarte subtil: „copilul nu mai este el însuşi".

Important!

Reevaluare!

RECUNOAŞTEREA INSUFICIENŢEI CIRCULATORII POTENŢIALE (evaluarea primară a aparatului cardiovascular)

Şocul este starea clinică ce se caracterizează prin aport nutritiv şi de oxigen insuficient faţă de nevoile metabolice tisulare. El produce *semne de hipoperfuzie* la nivelul ţesuturilor şi organelor, cum ar fi oliguria şi acidoza lactică.

Şocul poate fi cu debut cardiac scăzut, normal sau crescut, cu TA normală, scăzută sau crescută. Şocul poate fi, de asemenea, compensat sau decompensat, după cum TA este normală sau scăzută. Şocul decompensat are adesea şi debitul cardiac scăzut.

Şocul poate fi clasificat etiologic în: hipovolemic, cardiogen sau distributiv.

Câteva definiţii *absolut schematice*:

În *şocul hipovolemic*, copilul este „gol", iar din anamneză rezultă de cele mai multe ori motivul. O dată ce „se umple" dispar semnele de hipoperfuzie.

În *şocul cardiogen*, anamneza este adesea irelevantă pentru pierdere de lichide. Copil eventual transpirat. Bradicardie sau tahicardie *„fără cauză"* şi *fixă*. După primul bolus, copilul devine „prea plin" şi persistă semnele de hipoperfuzie.

În *şocul septic*, există anomalii de temperatură (febră sau hipotermie) actuale sau în istoric, extremităţile pot fi calde, pulsul periferic bine perceput, însă TRC va fi întotdeauna prelungit, iar alterarea senzoriului prezentă. Bolusuri repetate (de obicei peste 3) în mod caracteristic nu reuşesc să restabilească sau să menţină pentru multă vreme perfuzia sistemică.

În *şocul anafilactic* poate exista un istoric semnificativ sau semne clinice însoţitoare relevante (urticarie, stridor, wheezing).

Prezenţa şocului se apreciază pe baza următorilor parametri:

- *alură ventriculară*;
- *pulsul periferic şi central*;
- *timpul de reumplere capilară (TRC)*;
- *tensiunea arterială*;
- *perfuzia sistemică (efectul insuficienţei circulatorii asupra altor aparate şi sisteme)*:
  - *culoare tegumentelor*;
  - *diureza*;
  - *starea de conştienţă*.

Alura ventriculară

Creşterea AV poate fi determinată, printre altele, de:

- febră;
- anxietate/agitaţie/plâns;
- durere;
- hipoxemie;
- anemie;

– intoxicație cu simpaticomimetice;
– șoc.

De aceea ea trebuie apreciată în contextul clinic.

Tahicardia sinusală, spre deosebire de tahiartimii, este concordantă cu starea copilului, este variabilă și nu depășește 220/min.

Atenție Bradicardie!

Valori normale pentru vârstă

Vârsta	FR în stare de veghe	Media	În timpul somnului
n.n. – 3 luni	85-205	140	80-160
3 luni – 2 ani	100-190	130	75-160
2 ani – 10 ani	60-140	80	60-90
> 10 ani	60-100	75	50-90

Reprodus după Gillette.

Pulsul periferic

Diferența de volum dintre pulsul central (palpat la femurală, axilară, carotidă etc.) și cel perferic (palpat la pedioasă, tibiala posterioară, radială) poate fi determinată de o temperatură ambientală scăzută, dar și de un debit cardiac scăzut.

Pulsul slab perceput la arterele centrale este un semn de șoc avansat și necesită intervenție urgentissimă. Absența pulsului la arterele centrale este asociată cu absența circulației și este abordată ca stop cardiac.

Timpul de reumplere capilară *(TRC)*

Poate fi apreciat corect numai la un pacient normotermic, aflat la o temperatură ambientală de confort. Se face presiune timp de 5 secunde la nivelul patului unghial sau a pulpei degetului, iar după încetarea presiunii recolorarea trebuie să apară în 2 secunde. Membrul respectiv trebuie ținut la nivelul sau deasupra nivelului cordului pentru a aprecia circulația arterială. Dacă depășește această valoare indică o hipoperfuzie cutanată. Utilitatea sa este îndeosebi în șocul septic.

Tensiunea arterială

Înregistrarea TA nu este pe primul plan la copil deoarece hipotensiunea este o modificare tardivă în șoc și denotă decompensarea. Valorile minime normale ale TA sistolice sunt de 60 mmHg la nou-născut, de 70 mmHg până la vârsta de 1 an, iar după această vârstă se determină după formula:

$$TAS = 70 + (v.\ în\ ani \times 2)$$

Efectul insuficienței circulatorii asupra altor organe și sisteme

Culoarea tegumentelor

Roz, palidă, marmorată, cianotică sunt gradele de modificare a culorii pielii în funcție de gradul de oxigenare.

Diureza

Reflectă rata infiltrării glomerulare, ce reflectă perfuzia renală, ce reflectă perfuzia celorlalte organe. Minimul acceptat este de 2 ml/kg/h la sugari și 1 ml/kg/h la copii.

Starea de conștiență

Alterarea stării de conștiență apare datorită hipoperfuziei cerebrale și poate merge de la agitație până la somnolență și comă.

Valorile normale ale presiunii sanguine în funcție de vârstă sunt reprezentate în tabelul următor:

Vârsta	Presiunea sistolică (mmHg)	Presiunea diastolică (mmHg)
Naștere (12 h, < 1000 g)	39-5	16-36
Naștere (12 h, 3 kg)	9	25-45
Nou-născut (96 h)	60-90	20-60
Sugar (6 luni)	87-105	53-66
Preșcolar (2 ani)	95-105	53-66
Școlar (7 ani)	97-112	57-71
Adolescent (15 ani)	112-128	66-80

Valorile sunt luate din următoarele surse: **Nou-născut**: Versmold și colab.: Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610-4220 g. Pediatrics, 1981; 67; 107. Extremele sunt între P_{10} – P_{90}. **Copii**: Horan MJ, președinte: Task Force on Blood Pressure Control in Children Pediatrics, 1987; 79: 1. Extremele sunt între P_{60} – P_{90}.
Reprodus din Hazinski MF. Children are different. In: Hazinski MF, ed. Nursing Care of the Criticaly Ill Child, 2nd ed. St. Louis, Mo: Mosby Year Book, 1992.

RECUNOAȘTEREA DISFUNCȚIEI POTENȚIALE A SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (evaluarea neurologică primară)

Evaluarea neurologică se face numai după evaluarea și corectarea problemelor de la nivelul CRS (A). Respirației (B) și Circulației (C). Nu există urgențe neurologice a căror rezolvare să premeargă ABC!

După cum s-a văzut, afectarea respirației și circulației poate influența activitatea SNC, dar și invers (ex. meningita, ECA, status epilepticus).

Evaluarea neurologică

Trebuie urmărite:
– *starea de conștiență*;
– *postura*;
– *pupilele*;
– efectele asupra altor aparate și sisteme.

Starea de conştienţă

T – TREAZ

A – răspunde la APELARE

D – răspunde la DURERE

A – AREACTIV

Răspunsul doar la durere echivalează cu o notă de 8 sau mai mică pe scara Glasgow.

Postura

Copilul în comă este de obicei hipoton.

Hipertonia este un semn de suferinţă cerebrală majoră şi poate căpăta aspectul de rigiditate de decorticare (braţele flectate şi membrele inferioare în extensie) sau de decerebrare (braţele şi membrele interioare în extensie). Aceasta este uneori determinată de un stimul dureros.

Pupilele

Multe droguri şi leziuni cerebrale pot influenţa dimensiunea şi reactivitatea pupilară. Cele mai importante elemente ce trebuie căutate sunt dilatarea, inegalitatea şi areactivitatea. Acestea sunt semne de suferinţă cerebrală majoră.

Efectele asupra altor aparate şi siteme

Respiraţia

Hipertensiunea intracraniană poate determina variate tipuri caracteristice de ventilaţie. Acestea pot varia de la hiperventilaţie la respiraţie Cheyne-Stokes la apnee. Sunt semne de leziune mezencefalică sau rombencefalică.

Circulaţia

Reacţia Cushing: apariţia HTA şi bradicardiei în cazul hipertensiunii intraçraniene severe datorită compresiei bulbului de către amigdalele cerebeloase care herniază prin foramen magnum. Este un semn preterminal.

BILANŢ (DECIZIE) – concluzia de tulburare fiziopatologică

În urma bilanţului clinic, pacientul se va încadra într-una din aceste categorii:

– stabil;

– insuficienţă respiratorie potenţială sau probabilă.

Insuficienţa respiratorie potenţială – copilul face un efort respirator considerabil, însă eficace. Dacă nu se intervine în acest moment, insuficienţa respiratorie devine *probabilă*.

Insuficienţa respiratorie probabilă – respiraţia devine ineficace pentru asigurarea ventilaţiei şi/sau oxigenării fie printr-un efort inadecvat, fie în ciuda unui efort important. O analiză a gazelor sanguine poate confirma în acest moment prezenţa insuficienţei respiratorii, însă intervenţia nu este condiţionată de această investigaţie!

Şoc compensat sau decompensat

Şocul compensat este definit în prezenţa unui puls slab perceput sau filiform, a unui timp de reumplere capilară peste 2" şi a semnelor de hipoperfuzie sistemică. Alura ventriculară poate să fie crescută sau scăzută.

Şocul este decompensat când apare hipotensiunea.

Insuficienţa cardiorespiratorie este definită atunci când copilul prezintă atât semne de insuficienţă respiratorie, cât şi circulatorie.

Coma – pentru scopul abordării primare a urgenţei pediatrice se utilizează acronimul TADA de apreciere a afectării SNC. Celelalte funcţii vitale pot fi afectate sau nu.

Intervenţie

De reţinut

• Tulburările trebuie tratate pe măsură ce sunt identificate!

• Ordinea de intervenţie este aceeaşi indiferent de tipul tulburării prezente (insuficienţă respiratorie, şoc, insuficienţă cardiorespiratorie sau comă): **ABC!**

• Tipul şi agresivitatea intervenţiei depind de starea în care se află pacientul.

Dacă pacientul este **stabil:**

– începerea investigaţiilor şi tratamentul specific al afecţiunii;

– reevaluarea frecventă.

Dacă pacientul se află în **insuficienţă respiratorie,** trebuie asigurată ventilaţia şi suplimentat aportul de oxigen într-o manieră ce depinde de severitate (potenţială sau probabilă).

Dacă pacientul se află în *şoc*, se asigură o ventilaţie adecvată şi o oxigenare maximală, şi apoi se administrează bolusuri de fluide cu reevaluare după fiecare administrare (trebuie apreciat dacă pacientul este în continuare „gol" sau „s-a umplut").

Dacă este în **insuficienţă cardiorespiratorie**, restabilirea ventilaţiei şi oxigenării premerge corectarea volemiei.

Reevaluarea

Reevaluarea este cheia menţinerii şi stabilizării funcţiilor vitale. Elemente importante care au scăpat primei evaluări sau apărute pe parcurs pot fi identificate acum. Fiecare intervenţie trebuie urmată de reevaluare.

Concluzie

Evident, această împărţire didactică poate părea chiar absurdă în anumite situaţii clinice. De fapt, evaluarea elementelor esenţiale ale CRS, Respiraţiei, Circulaţiei şi SNC se poate face foarte rapid, chiar concomitent.

Rezumat:
Evaluarea Cardiorespiratorie Rapidă

Evaluarea respiratorie	Evaluarea cardiovasculară
A. Airway (permeabilitatea căilor aeriene superioare – CRS) • Capabil să mențină singur • Necesită accesori/asistare pentru menținere B. Breathing (respirația) FR Mecanică Tiraj Geamăt Utilizarea mm. accesori Bătăi de aripioare nazale Intrarea aerului Ampliațiile toracice Murmurul vezicular Stridor Wheezing Balans toraco-abdominal Culoarea tegumentelor	A. Circulation (hemodinamica) A.V. T.A. Amplitudinea/Intensitatea pulsului central și periferic Pulsul periferic Prezent/Absent Amplitudine/Intensitate Perfuzia Cutanată Timpul de Reumplere Capilară (atenție la temperatura ambientală) Temperatura Culoare Marmorare Diureza SNC Conștiența (TADA) Recunoașterea părinților Tonusul muscular Mărimea pupilelor Postura

Un caz

Copil aflat în comă, cu istoric de convulsii la domiciliu:

- întâi se face o evaluare în ordinea ABC;
- dacă se constată o obstrucție la nivelul CRS care împiedică o ventilație corespunzătoare, nu se trece mai departe la evaluarea respiratorie până nu se permeabilizează CRS. Dacă aceasta nu poate fi rezolvată prin simpla poziționare și, eventual, aspirarea secrețiilor orofaringiene, se poate decide intubarea traheei;
- apoi se apreciază funcția respiratorie și se asigură o ventilație corespunzătoare și un aport maximal de oxigen (aproape de 100%). Dacă ventilația este în continuare ineficace (FR scăzută, mișcări toracice de mică amplitudine, murmur vezicular diminuat) deși CRS sunt permeabile, se face ventilație artificială (ventilație cu balon pe mască sau pe sonda endotraheală sau ventilație mecanică);
- ulterior se evaluează circulația și dacă se constată semne de hipoperfuzie importante, acestea se remediază înaintea evaluării SNC;

- în cele din urmă se tratează convulsiile, dacă mai apr, și edemul cerebral;
- reevaluare.

În cazul exemplului de mai sus, ce facem dacă pacientul este încă în convulsii la camera de gardă? Starea circulației nu este foarte afectată – extremități reci, timp de reumplere capilară 3", puls periferic relativ bine perceput.

1. Asigurarea ventilației și a unui aport maximal de oxigen.
2. Se vor opri inițial convulsiile și, apoi, dacă persistă modificările hemodinamice la reevaluare, se va trata șocul. Dacă avem rapid două căi venoase, acestea se pot face concomitent.
3. Reevaluare.

Dar dacă pulsul periferic nu este palpabil, iar pulsul central este diminuat?

1. Asigurarea ventilației și a unui aport maximal de oxigen.
2. Abordarea de urgență a unei căi venose și administrarea rapidă a unui bolus de fluide.
3. Reevaluare.
4. Administrarea de bolusuri urmată de reevaluare până la apariția pulsului periferic.
5. Tratarea convulsiilor. Atenție, drogurile anticonvulsivante au efecte hipotensive!
6. Reevaluare.

15.2 EVALUAREA, STABILIZAREA ȘI TRATAMENTUL INIȚIAL AL COPILULUI POLITRAUMATIZAT (M. Craiu)

La ora actuală cauza cea mai frecventă de deces la populația pediatrică, în țările dezvoltate, este reprezentată de politrumatisme (în SUA, conform [1], reprezintă 45% din toate decesele la copil între 1 și 19 ani). Decesele produse de accidentele de circulație reprezintă aproximativ 2/3 din totalul acestor decese. Ca urmare a diverselor cauze de politraumatism la copil (înec, cădere de la înălțime, incendii, arme de foc, abuz asupra copilului) se înregistrează din ce în ce mai mulți copii care au sechele temporare sau definitive, sechele al căror tratament implică îngrijiri laborioase și costuri medicale extrem de ridicate.

La copiii la care decesul se înregistrează precoce posttraumatic sunt descrise drept cauze: compromiterea căii aeriene, șocul hipovolemic și leziunile severe asupra SNC. Recunoașterea acestor mecanisme patologice la copilul traumatizat este de maximă importanță, de aceea reevaluarea frecventă, conform algoritmului ABCDE (A = airway – cale aeiană, B = breathing – respirație, C = circulation – circulație sanguină,

D = disability – handicapuri, E = evaluate = evaluarea detaliată a aparatelor şi sistemelor, în vederea identificării cauzei suferinţei actuale) este esenţială pentru supravieţuirea bolnavului traumatizat, ca şi pentru diminuarea sechelelor tardive.

Pentru a evalua gravitatea unui copil traumatizat există un scor (Revised Trauma Score) cu valori de la 1 (cel mai prost scor) la 7,84 (cel mai bun scor), conform tabelului 1.

Tabelul 1. Scorul de evaluare a copilului cu politraumatism (Revised Trauma Score – RTS – după [2])

	Frecvenţa respiratorie	Tensiune arterială (valoarea sistolică)	Scorul Glasgow
4	10-29/minut	Peste 89 mm Hg	13-15
3	Peste 29/minut	76-89 mm Hg	9-12
2	6-9/minut	50-75 mm Hg	6-8
1	1-5/minut	0-49 mm Hg	4-5
0	apnee	nemăsurabilă	3

RTS se calculează cu formula de mai jos (după [2])
RTS = (frecvenţa respiratorie x 0,2908) + (valoarea sistolică x 0,7326) + (scor Glasgow x 0,9368)

Unii autori folosesc scorul de traumă pediatrică PTS (Pediatric Trauma score) [3] – vezi tabelul 2.

Evaluarea iniţială

1. Calea aeriană

Primul obiectiv care trebuie avut în vedere la bolnavul politraumatizat, ca de altfel la orice bolnav „critic" este menţinerea unei căi aeriene permeabile. Acest deziderat trebuie îndeplinit cu precauţie, deoarece se presupune că ORICE copil cu traumatism sever poate avea leziune a coloanei cervicale. Deoarece leziunile grave ale măduvei produc deces în 42% din cazurile de politraumatism pediatric [4], trebuie manipulată cu precauţie maximă regiunea cervicală, păstrând în permanenţă axul coliniar al întregii coloane. Se va fixa apoi coloana cervicală cu un suport rigid („colier" cervical) şi se va efectua de urgenţă o radiografie de coloană cervicală de profil. În cazul în care examenul radiologic exclude categoric o fractură la acest nivel poate fi îndepărtat „colierul" cervical.

Tabelul 2. Scorul de Traumă în Pediatrie

	Scor
Greutate	
Peste 20 kg	2
10-20 kg	1
sub 10 kg	–1
Cale aeriană	
Normală	2
Poate fi menţinută fără intubaţie	1
Nu poate fi menţinută fără intubaţie	–1
Sistem nervos central	
Treaz	2
Obnubilat	1
Comatos/rigiditate de decebrare	–1
TA sistolică	
Peste 90 mm Hg	2
50-90 mm Hg	1
sub 50 mm Hg	–1
Plăgi deschise	
Nu are	2
Minore	1
Importante sau penetrante	–1
Schelet	
Normal	2
Fracturi închise	1
Fracturi deschise/fracturi multiple	–1

Mecanismele prin care se poate compromite calea aeriană la un copil traumatizat sunt multiple: glosoptoză, corpi străini în orofaringe, laringe sau trahee – fragmente de os, dinţi, corpuri străine din exterior, sânge, lichid de vărsătură, secreţii abundente – leziuni grave ale masivului facila, leziuni ale laringelui.

Primele măsuri vizează poziţionarea corectă a capului, deplasarea anterioară a mandibulei (prin tracţiunea către anterior a acesteia folosind degetele plasate la nivelul unghiului mandibulei) şi administrarea de oxigen 100% cu un debit de 5-10 l/minut. Trebuie evitată hiperextensia capului, în special la acei copii la care există suspiciunea lezării coloanei cervicale.

Apoi se îndepărtează toate materialele străine de la nivelul căii aeriene superioare, fie prin aspiraţie cu un aspirator, fie manual. După îndepărtarea acestora, copilul este ventilat cu ajutorul unui balon cu mască facială (de tip Ambou), până când se realizează intubarea. Este utilă plasarea unui tub nazogastric concomitent cu mişcările de ventilaţie, pentru a evita hiperdistensia gastrică (împiedică mişcarea normală a

diafragmului şi creşte riscul de aspiraţie prin vărsătură). Toţi copiii politraumatizaţi trebuie abordaţi ca şi cum ar avea stomacul plin – se va aplica presiune cricoidiană în cursul manevrelor de intubare (manevra Sellick). Dacă nu avem timpul necesar (prin gravitatea extremă a bolnavului), sau dacă nu avem cu ce să realizăm imobilizarea coloanei cervicale (momentan), un ajutor va imobiliza „în linie" capul şi gâtul pe toată durata intubaţiei.

2. Respiraţia

Copiii cu politraumatism prezintă leziuni toracice severe doar în 4,5% din cazuri. La aceste cazuri cu afectare toracică mortalitatea este ridicată (25%) [5]. Leziunile produse asupra toracelui sunt: contuzie pulmonară cu hemoragie şi edem în parenchim, pneumotorax (comunicant, cu supapă, în cadrul unui grilaj costal instabil) etc.

Evaluarea iniţială cuprinde: inspecţia mişcărilor toracice (simetrie, amplitudine), auscultaţia simetriei murmurului vezicular, evaluarea oxigenării tisulare (tegumente roz, senzoriu normal, SaO_2 peste 90% la pulsoximetrie). În cazurile unde se poate determina rapid o compoziţie a gazelor sanguine (micrometoda ASTRUP) trebuie confirmată eficienţa ventilaţiei prin această tehnică (P CO_2 sub 35 mmHg şi Pa O_2 ~ 100 mmHg). Când nu se întrunesc aceste criterii de eficienţă şi bolnavul are semne clare de hipooxigenare trebuie verificată poziţia sondei endotraheale, permeabilitatatea ei sau existenţa unui pneumotorax/ hemotorax (în aceste cazuri trebuie efectuat drenajul pe ac, de urgenţă, pentru a decomprima plămânul normal).

3. Circulaţia sanguină

După asigurarea unei ventilaţii eficiente şi a unei oxigenări normale, următoarea prioritate o constituie reechilibrrea cardiocirculatorie. O circulaţie ineficace produce şoc (şocul este acea stare patologică în care există o disproporţie între nevoile tisulare periferice de oxigen şi de substanţe nutritive şi capacitatea aparatului cardiovascular de a le satisface). Ţinând cont de faptul că un copil are un volum redus de sânge circulant (70-80 ml/kg), pierderile de sânge vor genera rapid şoc hipovolemic. Nu trebuie etichetat un copil cu politraumatism ca fiind în deplină siguranţă doar pe baza unei simple măsurători a tensiunii arteriale, deoarece hipotensiunea apare la pierderi volemice de peste 25% din volumul de sânge circulant.

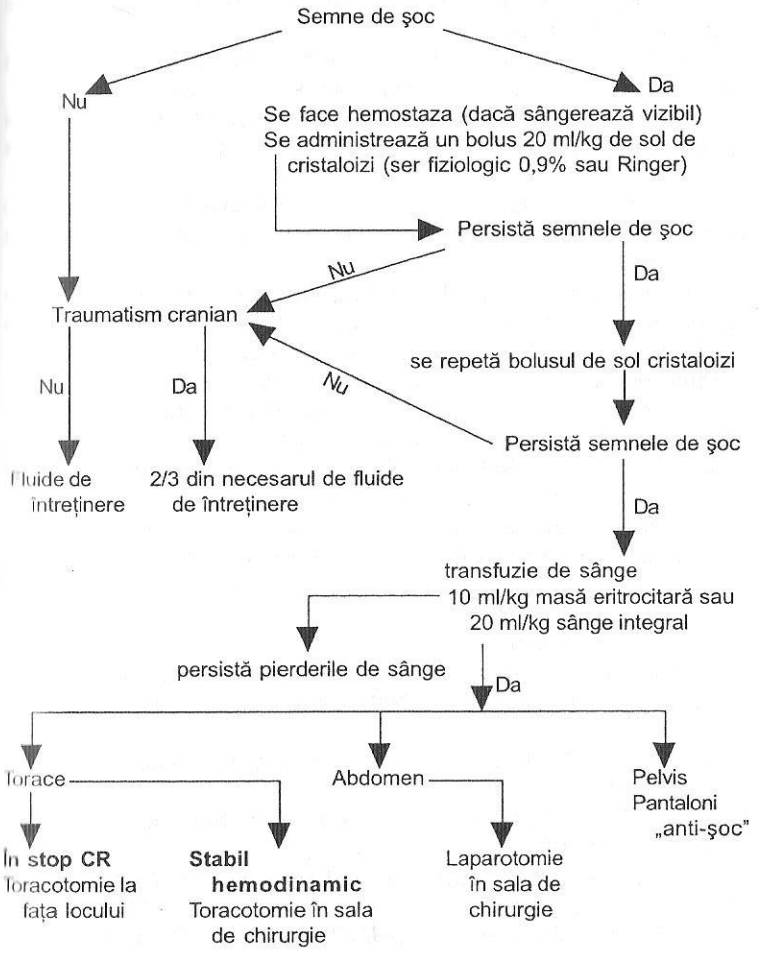
Obiectivele tratamentului în şocul hipovolemic la copilul cu politraumatism sunt:

– controlul hemoragiei;

– obţinerea unui acces intravascular rapid (în multe cazuri, doar accesul intraosos poate salva copilul aflat în şoc decompensat);

– resuscitarea „agresivă" cu fluide (vezi figura următoare).

Algoritm de tratament în şocul hipovolemic la politraumatizat [4]



4. Handicapuri

Dintre toţi copiii cu politraumatism, 51% au traumatism cranian, iar dintre cei cu vârsta sub 1 an, 66% au leziuni craniene. Mortalitatea la aceşti copii este 4%, dar dacă leziunile sunt severe şi scorul Glasgow este sub 8, mortalitatea creşte la 32% [5]. Jumătate din decesele prin leziuni SNC apar în primele 2 ore post-traumatic [4]. Există şi leziuni secundare ale SNC, care nu ţin direct de acţiunea nocivă a traumatismului propriu-zis. Acestea sunt produse de: anorexie, ischemie, hipertensiune intracraniană (HIC). În cazurile cu HIC apare triada Cushing: bradicardie,

hipertensiune, tulburări de ritm respirator. HIC persistentă poate produce herniere cerebrală cu: deteriorare neurologică relativ bruscă şi midriază fixă unilaterală.

Cel mai util mijloc de evaluare a leziunilor SNC produse prin traumatisme este examinarea computer-tomografică.

Dacă există elemente de HIC se iniţiază hiperventilaţie controlată şi se administrează manitol 0,25 – 0,50 (până la 1) g/kg/priză, la intervale scurte de 3, 4 sau maximum 6 ore.

Dacă apar convulsiile sau există semne focale la examenul clinic neurologic, iar HIC este refractară, se efectuează de urgenţă consult neurochirurgical.

După evaluarea iniţială şi stabilizarea funcţiilor vitale se poate face o a doua evaluare, mai în detaliu, insistând asupra abdomenului, tractului urogenital şi a membrelor (evaluarea iniţială la acest nivel este ceva mai puţin detaliată, întrucât leziunile de la aceste segmente nu participă la procese cu risc letal imediat). În momentul în care pacientul este stabil, se fac toate pregătirile necesare transportului acestuia.

Nici un copil cu politraumatism nu va fi trimis către o unitate spitalicească fără a fi iniţial stabilizat, deoarece transportul unui bolnav aflat în stare critică îl expune unor riscuri incomparabil mai mari decât temporizarea (de scurtă durată) a transportului, în vederea stabilizării iniţiale.

Bibliografie selectivă

1. *Vital statistics of the United States*, 1991, II Mortality, part B, section 8, Table 8-5, Washington DC, National Center for Health Statistics, 1995.
2. BOYD CR, TOLSON MA, et al – *Revised trauma score*, J Trauma; 27:370, 1987.
3. TEPAS J.J., MOLLITT D.L. et al. – *Pediatric trauma score*, J Pediatr Surg; 22: 14, 1987.
4. YOUNG G.M., EICHELBERGER M.R. – *Evaluation, stabilization and initial management after multiple trauma*, cap. 98, 1313-20.
5. EICHELBERGER M.R., MANGUBAT E.A. et al. – *Outcome analysis of blunt injury in children*, J. Trauma; 28: 1109, 1988.

15.3. CONDUITA DE URGENŢĂ ÎN ŞOCUL ANAFILACTIC ŞI ÎN REACŢIILE ANAFILACTICE SEVERE

(A. Gerogescu, M. Iordăchescu)

Şocul anafilactic este o urgenţă medicală extremă, care impune o cât mai rapidă evaluare şi intervenţie terapeutică (prognosticul vital depinde de promptitudinea acesteia).

Factorii declanşanţi posibili

- înţepături de insecte (Hymenoptera);
- administrări injectabile de medicamente alergizante: penicilină (şi antibiotice înrudite), novocaină, aspirină, codeină, desensibilizante (folosite pentru astm şi febră de fân) etc.;
- heteroproteine: seroterapie (antidifterică, antirabică, antitetanică ş.a.), gammaglobuline, vaccinuri;
- substanţe radioopace de contrast, pentru investigaţii imagistice;
- alergeni alimentari din nuci, ouă, lapte ş.a.;
- alergeni inhalaţi din praf, polen, bălegar de cal etc.

Simptomele variază considerabil de la individ la individ şi pot implica diverse aparate şi sisteme:

- pielea: prurit generalizat, transpiraţii profuze, urticarie, edeme, edem Quincke;
- aparatul respirator: strănut, rinoree până la detresă respiratorie severă: wheezing, stridor laringian, edem laringian (laringospasm), dispnee, cianoză;
- aparatul cardiovascular: tahicardie, hipotensiune arterială, colaps;
- aparatul digestiv: greţuri, vărsături, colici, diaree;
- S.N.C.: anxietate, pierderea stării de conştienţă, convulsii.

Moartea poate surveni prin colaps, edem laringian, emfizem pulmonar acut.

Conduita implică:

I. Măsuri generale

1) De la primele semne:
   a) oprirea expunerii la agentul declanşant: întreruperea injecţiei sau perfuziei;
   b) asigurarea unei căi venoase de acces: se lasă acul în venă (dacă era cazul) sau se abordează o venă;
   c) monitorizarea T.A. şi a pulsului;
2) Concomitent: măsuri uzuale în urgenţe:
   a) poziţie culcată cu membrele inferioare ridicate;
   b) menţinerea permeabilităţii căilor aeriene superioare: extensia capului, eventual o cale orofaringiană, la nevoie intubaţie endotraheală (când nu este posibilă, se poate recurge la cricotirotomie, pentru obstrucţia laringiană severă);
   c) administrare de oxigen, pe mască sau pe sondă nazală (oxigen 100% 4-6 l/min, cu monitorizarea pulsoximetriei).

II. Tratament medicamentos de urgenţă

1) Imediat:

• **Adrenalină** (norodrenalină, epinefrină). Se diluează 1 ml din soluţia uzuală de 1‰ cu 9 ml ser fiziologic. Se administrează 1 ml din această diluţie i.m. (s-a renunţat la calea s.c.). Doza se poate exprima şi raportată la soluţia „mamă" (1‰): 0,01-0,3 ml/kgc (la adult până la maximum 0,5 ml/kgc).

În cazurile severe adrenalina se poate administra i.v. lent, în ritmul de 0,1 μg/kgc/minut (până la maximum 3 μg/minut la adult), pentru a menține o T.A. sistolică de 80 mmHg, sub monitorizare strictă (ECG, TA, puls), spre a evita tulburările de ritm cardiac.

Administrarea adrenalinei se poate repeta de încă 2-3 ori, la nevoie, la intervale de 15-20 de minute.

N.B.: dacă fenomenele au apărut după o înțepătură de insectă sau o injecție la nivelul unui membru (cu excepția degetelor):

- se va aplica un garou, proximal față de locul înțepăturii, garou care se va desface la fiecare 10-15 minute şi
- dacă antigenul declanşant s-a injectat i.d. sau s.c., absorția poate fi întârziată prin infiltrrea s.c. locală a 0,1 ml adrenalină 1‰, diluată cu 2 ml ser fiziologic.

2) După aceea:

Antihistaminice:

- blocante H_1 (Diphenhydramine hidroclorică: Benadril: 1 mg/kgc/doză, i.m. sau i.v., putând-se repeta la nevoie),
- asociat cu un blocant H_2: Ranitidină (1 mg/kgc, până la maximul 50 mg), i.v. sau Cimetidină (4 mg/kgc, maximum 300 mg).

Administrarea intravenoasă (i.v.) se va face în minimum 5-10 minute (asocierea celor două tipuri de blocanți H_1v şi H_2 este superioară, ca rezultate, folosirii lor izolate).

3) Apoi:

Glucocorticoizi i.v.:

- prednisolon 250-1000 mg,
- sau cantități echivalente dintr-un alt derivat (dozele putându-se repeta la intervale de 4-6 ore): dexamethazona (0,3 mg/kgc/doză, putându-se repeta la nevoie), hemisuccinat de hidrocortizon (10-20 mg/kgc/doză, care se repetă la 4-6 ore), metilprednisolon (1-2 mg/kgc), hidrocortizon (5 mg/kgc) etc.

Deşi nu aduce vreun beneficiu imediat, corticosteroizii pot preveni evoluția bifazică sau prelungită a reacțiilor anafilactice (deşi unii autori contestă acest efect).

4) În final: restabilirea volumului circulant (mai ales în hipotensiunea arterială persistentă):

- ser fiziologic i.v. administrat rapid (până la 100 ml/minut, cu un maxim de trei litri la adult),
- soluții cristaloide (20-30 ml/kgc în prima oră) sau
- substituenți de plasmă (plasma expanders: Dextran ş.a., albumină umană). În prezent, soluțiile cristaloide sunt preferate substituenților de plasmă.

III. Măsuri ulterioare

1) *bronhodilatatoare* (în obstrucția căilor aeriene inferioare):

- nebulizări cu ALBUTEROL (β_2-agonist): soluție 0,5%, 2,5 mg (0,5 ml) diluați în 2-3 ml de ser fiziologic;
- aminofilina i.v. (în general însă metilxantinele i.v. nu se recomandă, ele neavând avantaje față de β_2- agoniști, în plus putând adăuga efecte toxice).

2) *vasopresoare*: hipotensiunea arterială refractară poate impune administrarea i.v. de vasoprsoare (ca dopamina).

3) *cromoglicatul de sodiu* inhibă influxul de calciu.

4) la nevoie:

- respirație artificială;
- administrare de calciu.

IV. Observație. Riscul evoluției bifazice sau prelungite a reacțiilor anafilactice (chiar după ce au cedat manifestările inițiale sau în ciuda continuării tratamentului) impune, mai ales la copiii care au prezentat obstrucție respiratorie sau hipotensiune, monitorizarea atentă pentru o perioadă de cel puțin 12 ore (recurența manifestărilor inițiale este la fel de amenințătoare pentru viață).

Bibliografie selectivă

1. BOGUNIEWICZ, M. et al.: In „Current Pediatric Diagnosis and Treatment" HAY, W.W. et al (Edts.) Lange Medical Book, 1999, p. 934.
2. CIOFU, E.P.: În „PEDIATRIA – TRATAT" Ed. I Ciofu, E.P. şi Ciofu, C.; Ed. Medicală 2001, pag. 420.
3. HUGHES, G et al.: B.M.J. 1999; 319: 1-2.
4. MICHAEL SLY, R: În „Nelson Textbook of Pediatrics" BEHRMAN, R.E. et al. (Edts), W.B. Saunders Co, 2000, p. 686.
5. ROTELISTE – 1999. ECV. Editia Cantar Aulendorf/Wurtt.

15.4. INTOXICAȚIILE ACUTE LA COPIL (I. Anca)

Generalități

1. În patologia copiluzlui, intoxicațiile reprezintă ~ 1-2% dintre internările în clinici fără profil de urgențe şi 8-10% în clinicile cu profil de urgențe.

2. Vârste de incidență crescută ale intoxicațiilor:

- 12-30 luni (cu maxim în jurul vârstei de 3 ani), majoritatea sunt intoxicații accidentale;
- adolescență – predomină intoxicațiile voluntare.

Prototipul copilului intoxicat în funcție de vârstă

- 1-3 ani – băiat, cu dezvoltare neuropsihică bună, în plină explorare a mediului înconjurător;
- 4-7 ani – copil cu un oarecare grad de retard psihomotor, care nu înțelege interdicțiile.
- 8-16 ani – puber/adolescent cu probleme psihice, „rebel" sau cu stări conflictuale, sau dezorganizare familială.

3. Tipuri de intoxicații – etiologie
– ~ 50% medicamentoase;
– ~ 40% produse de uz casnic (detergenți, sodă, insecticide);
– ~ 5% alimentare;
– ~ 5-8% alcool, 1-2% ciuperci.

Aspecte de etiopatogenie

Toxicul este un compus chimic exogen care, pătruns în organism pe diferite căi, determină alterări morfo-funcționale celulare și constituie o stare patologică specifică din punct de vedere clinic și biologic, denumită intoxicație.

Dozele toxice pot fi mari (intoxicație acută) sau mici, repetate și sub nivelul DML (intoxicație cronică). DML = doză minimă legală.

Timpul de latență a intoxicației este timpul scurt între contactul cu toxicul și apariția primelor simptome ale intoxicației.

Durata totală a intoxicației este perioada de la primele manifestări până la vindecare.

1. Calea de pătrundere a toxicului
– *respiratorie* – pătrundere rapidă a toxicului;
– *digestivă* – viteza de pătrundere depinde de mai mulți factori, cei mai importanți fiind:
  – greutatea moleculară a substanței (GM);
  – solubilitatea;
  – gradul de ionizare;
  – pH-ul acid (absorbite preferențial în stomac) sau alcalin (în intestinul subțire);
– *cutanată* – absorbția este favorizată de vârsta mică (suprafața mare), leziuni cutanate;
– *injectabilă* i.v. rapid, i.m. variabil.

2. Distribuția tisulară:
– dependentă de solubilitate (preferențial în SNC pentru substanțele liposolubile);
– dependentă invers proporțional și de:
  – gradul de legare la proteinele plasmatice;
  – gradul de ionizare a substanței.

3. Degradarea biologică hepatică se realizează prin reacții chimice de:
– hidroxilare (naftalina, anilina);
– reducere (cloramfenicol);
– conjugare: glucuronoconjugare, sulfoconjugare (alcooli, fenoli, acizi aromatici).

4. Eliminarea:
• *respiratorie*
  – volatile – alcool, acetonă, cloroform, CO;
  – favorizată de ventilație mecanică.

• *digestivă*
  – vărsături, diareee.
• *renală*: rata filtrării depinde de:
  – legarea de proteinele plasmatice (invers proporțional);
  – pH (acid/ alcalin). Permite creșterea eliminării unor substanțe prin creșterea diurezei și modificarea pH-lui.

Elemente de diagnostic în intoxicațiile copilului

1) Anamneza și istoricul bolii

a) De o deosebită importanță este coroborarea datelor furnizate de diverși membri ai familiei pentru a se putea stabili cât mai exact tipul intoxicației și doza de toxic la care a fost expus copilul. Dacă la adult există o tendință de declarare exagerată a dozelor (tulburări psihice, „intoxicația demonstrativă"), la copil există o tendință de minimalizare declarativă a dozelor de către aparținători datorită sentimentului de culpă.

b) Suspiciunea crescută de intoxicație este susținută de următoarele date:
  i) Debut brusc al simptomelor;
  ii) Sărăcia sau neconcordanța datelor de istoric;
  iii) Prezența în antecedentele personale a altor intoxicații.

c) Identificarea toxicului:
  i) se va încerca obținerea flaconului sau recipientului ce conține toxicul presupus;
  ii) se va întreba despre medicamentele sau toxicele existente în casă (când nu se află din anamneză care este substanța toxică);
  iii) se va insista asupra eventualelor medicamente pe care subiectul sau alți membri ai familiei le primeau în momentul respectiv, asupra substanțelor insecticide, de uz casnic, cu potențial toxic sau a prezenței în casă a medicamentelor ce se eliberează fără prescripție (OTC);
  iv) deoarece toate cazurile de intoxicații acute, voluntare sau nu, sunt considerate cazuri medico-legale, va fi necesară și anunțarea serviciului evenimente al poliției.

d) Amănunte asupra ingestiei de medicamente sau expunerii la toxice:
  i) numele exact al medicamentului sau substanței chimice,
  ii) tipul de preparat și concentrația,
  iii) doza probabilă ingerată (în mg/kg corp) rezultată din anamneză ca și doza maximă la care se presupune că ar fi fost expus pacientul;
  iv) timpul scurs de la ingestie sau expunerea la toxic.
  v) la copil orice presupunere de intoxicație va fi considerată intoxicație reală, chiar în absența simptomelor, cu observația

că măsurile terapeutice drastice vor fi temporizate până la apariția simptomatologiei.

2) Semnele clinice ale intoxicației

a. Semnele vitale

i) pulsul

(1) tahicardie: simpatomimetice (amfetamine, prescripții antitusive și antigripale, cocaină), teofilină, antidepresive triclice, antihistaminice, anticolinergice, etanol.

(2) bradicardie: β blocante, blocante ale canalelor de calciu (verapamil, diltiazem), digoxin, carbamați, clonidină, opiacee, organofosforice.

ii) respirația

(1) tahipnee: amfetamine, barbiturice (inițial), cafeină, cocaină, etilenglicol, salicilați, metanol.

(2) bradipnee: barbiturice (tardiv), clonidină, opiacee, sedativ-hipnotice.

iii) TA

(1) HTA: amfetamine, simpatomimetice (mai ales pseudoefedrină, fenolpropanolamina din amestecuri antigripale, medicamente pentru cure de slăbire), antihistaminice, anticolinergice, clonidina (efectul pe termen scurt al dozelor mari), sevrajul etanolic, marijuana, fenciclidina.

(2) hTA: antihipertensive, barbiturice, β blocanti, blocante ale canalelor de calciu, clonidina, cianuri, nitrații, nitriții (methemoglobinemiile), opiacee, fenotiazine, antidepresivele triciclice (efect tardiv); neurolepticele pot da uneori HTA paradoxală.

iv) temperatura

(1) hipotermie: antidepresive,barbiturice, clonidină, etanol, medicamente hipoglicemiante, opiacee, fenotiazine, sedativ hipnotice.

(2) hipertermie: amfetamine, anticolinergice, antipsihotice, cocaina, IMAO, salicilați; fenotiazine, teofilina, antidepresive triciclice: neurolepticele pot produce uneori sindrom malign hipertermic.

b. Semne neurologice și neuro-musculare

v) ataxie: alcool, barbiturice, fenitoina, sedativ-hipnotice (inclusiv benzodiazepine), CO, solvenți organici, metale grele.

vi) delir și/sau psihoze: antihistaminice, stupefiante (LSD, opiacee, fenciclidina, marijuana, mescalina, cocaina), etanol, plumb, fenotiazine, corticosteroizi, teofilina, simpatomimetice și anticolinergice (inclusiv medicație antigripală), sindrom de sevraj (delirum tremens);

vii) convulsii: amfetamine, antihistaminice, acid boric, cafeină, camfor, carbamazepină, cocaină, sevrajul etanolic, HIN, plumb, lidocaină, lindan, nicotină, organofosforice, fenotiazine, fenciclidina, salicilați, stricnină, teofilină, antidepresive triciclice;

viii) paralizii: toxina botulinică, metale grele, organofosforice, toxice vegetale;

ix) comă: alcooli, anticolinergice, anticonvulsivante, anthistaminice, barbiturice, CO, clonidină, opiacee, organofosforice, insecticide, fenotiazine, salicilați, sedativ-hipnotice, antidepresive triciclice.

c. Semne oculare

x) pupile:

(1) midriază: amfetamine, anticolinergice, carbamazepină, cocaină, difenilhidramină, LSD, marijuana;

(2) mioză: barbiturice, clonidină, etanol, ciuperci de tip muscarinic, nicotină, opiacee, organofosforice, fenilciclidină, fenotiazine.

xi) nistagmus: barbiturice, carbamazepină, etanol, fenciclidină (orizontal și vertical), fenitoină, sedativ-hipnotice, metoclopramid, etilenglicol (patognomonic când este asociat cu oftalmoplegie).

d. Semne cutanate

(1) roz-roșie: alcool, anticolinergice, antihistaminice, acid boric, CO, cianuri.

(2) icter: acetaminofen, tetraclorură de carbon, ciuperci (ciclopeptidice), specii de fasole (vicia fava – numai la cei cu deficit de G-6-PD), metale grele (arsenic, fosfor), naftalină, hidrogen arseniat (hemoliză).

(3) cianoză ce nu se remite sub oxigen (methemoglobinemie): anilină, benzocaină, dapsone, nitrați, nitriți, nitrobenzen, fenacetină.

(4) uscate: anticolinergice, antihistaminice.

(5) erupție urticariană: reacții la diverse medicamente.

(6) urme de injecții: consum de droguri.

e. Halena

1) Acetonă: acetonă, salicilați, alcool izopropilic, etanol, methanol.

2) Alcool: etanol, alcool izopropilic.

3) Migdale: cianuri

4) Usturoi: metale grele (arsenic, fosfor, taliu), organofosforice.

Principii de tratament

Măsuri profilactice

1. Educația sanitară

Avertizarea părinților în legătură cu:

- Depozitarea medicamentelor
- Etichete bine lipite
- Distrugerea medicamentelor expirate
- Evitarea automedicației
- Educația copiilor
- Primele măsuri în caz de intoxicație
- Orientarea spre centre specializate

Tabelul 1. Principalele sindroame toxicologice

Sindrom	Toxicul	Simptomatologie
Anticolinergic	*natural* alcaloizii din beladonna, atropina, amanita muscaria *sinteză* antihistaminice, antidepresive triciclice, fenotiazine,	*Periferice*: uscarea pielii, sete, vedere tulbure, midriază[1], creşterea AV, TA, T°, rash, meteorism, retenţie de urină. *Centrale*: delir, ataxie, colaps, convulsii.
Inhibiţia acetilcolinesterazei	- insecticide - organofosforice, - carbamaţi	*Muscarinic*: hipersecreţie salivară, lacrimală, urinară, diaree, disconfort GI, vărsături, bradicardie, TA ↑ sau ↓, bronhospasm, mioză. *Nicotinic*: ↑ AV, fasciculaţii musculare, astenie, paralizii, bradipnee, stimulare simpatică. *Centrale*: anxietate, ataxie, convulsii, comă, badipnee, depresie respiratorie, colaps.
Colinergic	Acetilcolină, pilocarpină, metacolină	Efecte muscarinice şi nicotinice (vezi mai sus).
Extrapiramidal	Neuroleptice	Parkinsonism, disfonie, rigiditate, tremor, torticolis, opistotonus, crize oculocefalogire
Hb-patie	CO, metHb	Cefalee, greaţă, vărsături, ameţeală, comă, convulsii, cianoză, bule cutanate, sânge şocolatiu cu metHb-inemie.
Metale grele	Fe, Mg, Hg, Ni, Zn, Cd, Cu	Frison, febră, dureri musculare, cefalee, astenie
Narcotice	Morfină, heroină, barbiturice, benzodiazepine, meperidină, codeină, difenoxilat, fentanil, propoxifen	Depresie SNC, mioză[2] (ex. meperidina), FR ↓, TA ↓, convulsii (propoxifen)
Simpatomimetic	Aminofilină, amfetamine, cocaină, efedrină, cafeină, metilfenidat	Excitaţie SNC, convulsii, AV ↑, TAT ↑ (↓ TA - cafeina)
Sindrom de sevraj	Alcool, barbiturice, benzodiazepine, narcotice, opioide	Midriază şi lăcrimare[3], diaree, crampe, piloerecţie, TA ↑, AV ↑, insomnie, episoade de căscat, halucinaţii

1 Cu excepţia neurolepticelor (de exemplu, fenotiazine) unde apare mioza datorită alfa blocării periferice importante.
2 Cu excepţia glutetimidei unde se întâlneşte midriaza.
3 „Junkie eyes".

2. Atribuţiile medicilor
- Reţetele: scrise clar, pe perioade scurte, pentru tratamente cronice se repetă prescripţia.
- Cunoaşterea dozelor pentru copil; nu trebuie făcute extrapolări pentru copil pornind de la dozele adultului.
- Cunoaşterea contraindicaţiilor specifice la diversele vârste ale copilului.

3. Generale
- Legislaţia privind firmele producătoare
- Măsuri speciale de ambalare a medicamentelor

Măsuri generale de tratament

1) Stabilizarea – corectarea imediată a tulburărilor cu risc vital
- a) Respiratorii
  - i) Dezobstrucţia căilor respiratorii: îndepărtarea corpilor străini, aspirarea secreţiilor, poziţie de siguranţă + pipă Guedel.
  - ii) Ventilaţia adaptată situaţiei („gură la gură[1]", pe mască cu balon Ruben, IOT, ventilaţie asistată +/-PEEP)
- b) Cardiovasculare
  - i) Cateterizarea unei vene periferice permite, în funcţie de particularităţile fiecărui caz:
    - (1) Administrarea de soluţii glucozate polielectrolitice.
    - (2) Administrarea de soluţii macromoleculare şi iniţierea măsurilor de deşocare.
    - (3) Administrarea substanţelor vasoactive.
    - (4) Tratamentul tulburărilor majore de ritm.
  - ii) Monitorizare ECG
- c) SNC
  - i) Evaluarea gradului comei.
  - ii) Tratamentul convulsiilor (diazepam sau fenitoin).
  - iii) Măsuri de susţinere generală SNC, până la identificarea toxicului (oxigen, tiamină, naloxonă[2]).

2) Examenul toxicologic – se recoltează:
- a) Sânge heparinat 5-10 ml pentru: pseudocolinesteraze, methemoglobină, alcoolemie, alte niveluri serice.
- b) 50 ml urină,
- c) Aspirat gastric, lichid de spălătură,
- d) Conţinătorul sustanţei (când există).

INGESTIE – DECONTAMINAREA GASTROINTESTINALĂ (INTERNĂ)
- Emeza
- Spălătura gastrică
- Cărbunele activat
- Purgativele

1 Ventilaţia „gură la gură" prezintă pentru reanimator riscuri în cazul toxicelor volatile.
2 Are şi efect antiendorfinic.

Emeza

Utilă la sub 1 h de la ingestie, cu excepția ingestiei de anticolinergice, salicilați (scad evacuarea gastrică), tablete enterosolubile.

Contraindicată în caz de risc crescut de aspirație – comă, convulsii, substanțe cu potențial de scădere sau de afectare a nivelului de conștiență, intoxicații cu caustice, petrol și derivați, hidrogen, detergenți, HDS, sugari < 6 luni. Contraindicații relative: boli cardio-respiratorii severe, HTA necontrolabilă, diateză hemoragică.

Siropul de Ypeca se administrează într-o cantitate de fluid (apă). Ideal în primele 30 de minute de la ingestie NU se asociază cu cărbune. Din acest motiv, siropul de Ypeca este considerat mai util ca măsură imediată de decontaminare la domiciliu.

În cazul în care copilul adoarme după administrarea siropului de Ypeca, este necesară poziționarea în decubit lateral, pentru a preveni aspirația în cazul vărsăturii.

Tabelul 2. Administrarea siropului de Ypeca

Vârsta	Doza inițială	Cantitate de fluid	Repetarea dozei
< 6 luni	Nu	Nu	Nu
6-12 luni	5-10 ml	15 ml/kg	La 30 minute
1-12 ani	15-30 ml	120 ml	La 30 minute
12-15 ani	30 ml	240-480 ml	La 30 minute
> 15 ani	50 ml	400-500 ml	La 30 minute

Alte metode de inducere a emezei sunt reprezentate de:

Stimularea directă a faringelui: reprezintă o metodă mai puțin eficientă ce poate fi folosită în lipsa siropului de Ypeca.

Apomorfina: datorită riscului de depresie respiratorie nu mai este utilizată în prezent.

Spălătura gastrică

Indicată la pacienții aduși precoce (în prima oară) după ingestie. Se poate face și după 4 h (8-12 h) de la ingestie în cazul încetinirii tranzitului intestinal.

Protecția căilor respiratorii: dacă starea de conștiență este afectată sau reflexele de deglutiție, tuse, vomă sunt deprimate, introducerea unei sonde endotraheale înaintea spălăturii previne aspirația conținutului gastric.

Poziționarea pacientului în decubit lateral stâng, cu capul ușor decliv față de trunchi (poziția de „siguranță").

Sonda utilizată trebuie să aibă calibru mare (nr. 18-20 la copil, 36-40 la adult), se introduce pe o lungime echivalentă cu distanța gură-ombilic sau baza nasului-xifoid.

Se aspiră pentru examenul toxicologic, apoi se introduce un volum de ser fiziologic echivalent cu volumul unei mese (15 ml/kg), se aspiră, se repetă de mai multe ori, până la obținerea de lichid clar.

Contraindicații: ingestia de substanțe caustice, hidrocarburi, detergenți, co-ingestie de obiecte ascuțite și/sau tăioase, HDS, sugari < 6 luni.

Cărbunele activat

Reprezintă metoda de elecție de decontaminare gastrointestinală pentru substanțele adsorbite de cărbunele activat (vezi tabelul 3).

Mecanismul de acțiune: absorbția toxicelor și prevenirea trecerii lor în sânge.

Doza la copil: 1 g/kg po sau pe sondă nazogastrică, sau 10 g cărbune/1 g substanță ingerată.

Doza la adult: 50-60 g po sau pe sondă nazogastrică.

Administrarea seriată de cărbune activat. Cărbunele activat poate fi administrat la 4-6 h, timp de 1-3 zile în cazul substanțelor cu recirculație enterohepatică: colchicină, digoxin, antidreptesive triciclice, fenotiazine, fenitoină, salicilați, HIN, hidrocarburi halogenate, paracetamol, teofilină, fenobarbital. În plus, prin proprietatea numită „exsorbție" cărbunele poate extrage substanța toxică din capilarele vilozitare – proprietate denumită și *„hemoperfuzie intestinală"*.

Contraindicații

- Orice situație cu risc crescut de aspirație: coma cu absența reflexului de deglutiție (se poate administra la copilul comatos + IOT + ventilație asistată), ileus, obstrucții intestinale, intoxicații cu hidrocarburi.

Tabelul 3. Substanțele adsorbite de cărbunele activat

Acetaminofen	Carbamazepină	Indometacin	Oxalați
Acid acetilsalicilic	Chinina, chinidina	Ipeca	Paration
Amfetamine	Clorfeniramin	Muscarina	Peniciline
Antidepresive triciclice	Difenilhidantoina Fenilbutazona	Morfina N-acetil	Strictină Teofiline
Atropină	Fenolftaleina	cisteina	Tetracicline
Barbiturice	Glicozizi digitalici	Nicotina	Tolbutamid
Benzodiazepine	Ioduri	Opiacee	Valproat de Na

- Intoxicații cu alcool, fier[1], acid boric, substanțe caustice, litiu, soluții electrolitice.

[1] În intoxicația cu fier este posibilă administrarea de cărbune cu condiția administrării concomitente cu desferoxamina po, care formează un complex cu fierul ce va fi adsorbit de cărbune.

Purgativele grăbesc eliminarea toxicului neabsorbit.

Indicații: pot fi folosite în asociere cu cărbunele activat (numai cu prima doză).

Contraindicații: ingestie de caustice, intervenții chirurgicale recente pe abdomen, în insuficiența renală vor fi evitate purgativele cu magneziu.

Dozele:

Osmotice: manitol 20% 0,5-1 ml/kg, sorbitol 70%, 1-2 ml/kg.

Saline: citrat de Mg 4-6 ml/kg (maximum 200 ml).

Irigația intestinală totală

Administrarea continuă de polietilenglicol pe sondă nazogastrică s-a dovedit utilă în unele intoxicații în care cărbunele nu este eficient, cum sunt cele cu litiu, în stadiile tardive ale intoxicațiilor cu tablete enterosolubile, medicamente cu eliberare întârziată (salicilați, β blocanți, blocante ale canelelor de calciu), în ingestia de pachetele cu droguri de abuz în vederea transportului. Este contraindicată în cazul hemoragiilor sau obstrucțiilor gastrointestinale, în ileus, la bolnavii comatoşi care nu sunt intubați.

Se administrează soluție electroitică conținând polietilenglicol cu un ritm de 500 ml/h, timp de 4-6 h sau până ce lichidul eliminat rectal devine limpede.

DECONTAMINAREA EXTERNĂ

Tegumente: spălare cu apă şi săpun.

Sac conjunctival: ser fiziologic călduț, se evită antidoturi locale ce pot da reacții chimice şi leziuni secundare.

Injectabile: garou, pungă de gheață, infiltrații s.c. perilezional cu adrenalină, sucțiune, excizie.

Volatile: scoaterea din atmosferă, oxigenoterapie, IOT şi ventilație asistată.

CREŞTEREA ELIMINĂRII TOXICULUI

Forțarea diurezei cu modificarea pH-ului

Indicații – toxice având următoarele caracteristici:

a) eliminate urinar în formă nemodificată;

b) caracter acid sau alcalin;

c) distribuite preferențial în sectorul extracelular;

d) slab legate de proteinele plasmatice.

Spre exemplu, alcalinizarea urinei este indicată în ingestiile de acizi slabi (salicilați), barbiturice, metotrexat şi se realizează prin administrarea i.v. a unui bolus de soluție $NaHCO_3$, 1-2 mEq/kg, urmat de o PEV cu $NaHCO_3$ 132 mEq/l şi glucoză 5% până la 1 l, scopul fiind menținerea unui pH urinar de 7-8.

Hemodializa

Indicații:

a) Niveluri mari de toxice dializabile (slab legate de proteinele plasmatice, cu GM mică < 500 D, volum mic de distribuție, hidrosolubile) cum sunt: salicilați, teofilina, fenobarbitalul, litiul, alcoolii.

Tabelul 4. Medicamente epurabile prin hemodializă sau hemoperfuzie

Hemodializă	Hemoperfuzie
Bromuri	Barbiturice
Cloralhidrat	Teofilină
Etilenglicol	Fenitoină
Litiu	~ Digoxin
Metanol	
Salicilați	

b) Intoxicații + comă profundă, apnee, hipoTA, şoc.

c) Intoxicații la bolnavi cu IR, IC sau IH severă.

NEUTRALIZAREA SPECIFICĂ – ANTIDOTURI

Tabelul 5

Toxic	Antidot	Observații
Acetaminofen	N-acetilcisteină	Eficiență în primele 8 h, eventual util în primele 72 h
Cianuri	Nitrit de amil, nitrit de Na, tiosulfat de Na	Induc metHb-emie, hipoTA, tiocianatul de Na este excretat urinar.
Etilenglicol	Dializă	Competiție cu alcooldehidrogenaza
Metanol	Etanol 10% 1 ml/kg iv în soluție de glucoză	Scopul este etanolemia 0,1 g%
	4-metilpirazol (Fomepizole)	Blocant de alcooldehidrogenază
HIN	Piridoxină 25 mg/kg i.v.	Tratamentul convulsiilor[1]
Nitriți	Albastru de metilen 1‰, 1-2 ml/kg i.v. în 5 min.	Eventual exsanguinotransfuzie în caz de metHb-emie severă.
Opiacee	Naloxon 0,4-2,0 mg i.v.	Doze mai mari pentru difenoxilat şi propoxifen.
Organo-fosforice, carbamați	Atropină 0,05 mg/kg i.v.	Doze extrem de mari de atropină pot fi necesare
	Pralidoximă (PAM)	PAM nu este utilă în intoxicația cu carbamați
	Obidoximă (Toxogonin)	
	Aport exogen de colinesterază (plasmă proaspătă)	
Salicilați	Dializă sau $NaHCO_3$ 1 mEq/kg i.v.	Scopul diurezei alcaline este un pH seric de peste 7,50.
Antidepresive triciclice	$NaHCO_3$ 1 mEq/kg i.v.	Scopul este un pH seric de peste 7,50.
Digoxin	Fragmente Fab digoxin	

[1] Nu se utilizează fenobarbitalul (inductor enzimatic, creşte cantitatea de metabolit toxic cu creşterea hepatotoxicității).

Toxic	Antidot	Observaţii
Beta blocante	$CaCl_2$ 10-25 mg/kg i.v. sau Glucagon 0,2-0,4 mg im/sc/iv	Glucagonul poate fi util în cazul bradicardiei şi hipoTA.
Blocanţi de canale de Ca	Glucagon 0,2-0,4 mg im/sc/iv	Glucagonul poate fi util în cazul bradicardiei şi hipoTA.
Neuroleptice	Benadryl (difenhidramina) Romparkin (trihexifenidil) Benztropină	Antagonizează sindromul extrapiramidal.
CO	O_2 terapie Deferoxamina (Desferal)	

Într-un număr de intoxicaţii există antidoturi faţă de substanţele toxice implicate. Aceste antidoturi sunt: chimice sau fiziologice.

INTOXICAŢII CU SALICILAŢI

Reprezentant: acidul acetil-salicilic.

Efecte: antiinflamator, antipiretic, analgezic, antiagregant plachetar.

Dozele uzuale:

- antitermic: 20-50 mg/kg/zi;
- antiinflamator: 50-100 mg/kg/zi.

Dozele toxice: > 480 mg/kg/zi.

Salicilemia:

- eficientă: 15 mg% ml;
- toxică: ≥ 25 mg% ml.

Fiziopatologia intoxicaţiei

1. Efectul iritativ digestiv direct.

2. Efectul metabolic se manifestă la doze toxice şi constă în decuplarea fosforilării oxidative cu inhibiţia ciclului Krebs cu exces de glicoliză, cetoză şi hiperproducţie de acid lactic şi piruvic → *acidoză metabolică*. Se asociază hipertemie şi hipoglicemie (la copil).

3. Efect de stimulare directă a centrilor respiratori, ceea ce duce la hiperventilaţie ce compensează acidoza metabolică produsă de salicilaţi în sine.

hiperventilaţie → hipoCO_2 → *alcaloză respiratorie*, urmată de:

excreţie renală Na, K, HCO_3, retenţie H^+ → *acidoză metabolică*

4. Efect hepatotoxic direct + inhibă sinteza factorilor coagulării → *sindrom hemoragipar.*

5. Efecte SNC: confuzie, somnolenţă, convulsii, comă, ECA. Semnele neurologice sunt mai evidente la copilul mic (< 4 ani).

Diagnostic clinic şi de laborator

- tulburări digstive: greaţă, vărsături, dureri abdominale, hemoragie digestivă;

- polipnee ce determină iniţial alcaloză respiratorie, ulterior se produce acidoză metabolică;
- hipertermie, SDA;
- tulburări hidro-electrolitice: hipo Na, K, Ca;
- hipoglicemie;
- SNC: letargie, somnolenţă până la convulsii, comă;

Doza (mg/kg/zi)	Intoxicaţie	Semne şi simptome
< 150	Uşoară	Vărsături, tinitus, hiperpnee.
150-300	Medie	Vărsături, hiperpnee, diaforeză, tinitus.
> 300	Gravă	Acidoză, afectarea conştienţei, convulsii, şoc.

- salicilemia > 25 mg% ml.

Principii de tratament

- inducerea vărsăturii < 4 h;
- cărbune activat apoi administrare repetată, la 2-4 h;
- echilibrare hidroelectrolitică: glucoză hipertonă + Na, K (lent) ± Ca (acidoză);
- echilibrare acido-bazică;
- acidoza favorizează pătrunderea intracelulară a salicilaţilor;
- $NaHCO_3$ 84%. După corectare, este necesară menţinerea pH-ului urinar > 7,5, deoarece astfel se stimulează eliminarea;
- hemodializa

Indicaţii

a) Salicilemie > 100-120 mg%.
b) Convulsii (indiferent de saliciliemie)
c) IRA
d) Edem pulmonar acut
e) Semne de alterare a funcţiei cardiace.

- Vitamina K: 2-5 mg iv.
- Măsuri hipotermizante fizice.

Intoxicaţia cronică cu salicilaţi

Diferă de cea acută prin faptul că semnele digestive sunt mai estompate, în schimb sunt mai evidente deshidratarea, alterarea stării de conştienţă, edemul pulmonar acut (40%).

Mai sunt asociate prelungirea timpului de protrombină, alterarea testelor funcţionale hepatice. Nivelul seric este de obicei cel terapeutic.

În jur de 50% dintre pacienţii cu intoxicaţii cronice nu sunt diagnosticaţi în momentul internării; asocierea de acidoză metabolică cu afectarea neurologică trebuie să ridice şi această problemă de diagnostic.

Pacienții care primesc şi inhibitori de anhidrază carbonică au un risc mai mare de a dezvolta toxicitate cronică în condițiile administrării unor doze terapeutice de salicilați.

INTOXICAȚIA CU ACETAMINOFEN

Reprezentant: paracetamol.

Efecte: analgezic, antipiretic, slab antiinflamator.

Dozele uzuale: 15-20 mg/kg/zi, toxicitatea la aceste doze este foarte redusă.

Dozele toxice > 180 mg/kg/zi, toxicitatea este proporțională cu ritmul metabolizării.

Metabolizarea:
- 90% glucuronoconjugare (la adult) şi sulfoconjugare (la copil) hepatică;
- 5% rămâne nemodificat;
- 5% sub acțiunea oxidazei P_{450} microzomiale cu formarea unui produs intermediar ce va fi conjugat cu glutationul.

Supradozajul:
- epuizează glutationul redus celular;
- excesul intermediarului se leagă la sisteme enzimatice hepatice;
- scăderea < 30% a glutationului celular produce necroză la nivel:
  - hepatic (centrolobular),
  - miocardic, renal.

Simptomele intoxicației – stadii

1. **0-24 h** asimptomatic/semne digestive minore (anorexie, greață, vărsături), letargie;
2. **24-48 h** aparaentă ameliorare → ulterior:
   - citoliză: TGO, TGP;
   - colestază: BR;
   - insuficiență hepatică: alb, T. Quick etc.
3. **3-4 zile**:
   - encefalopatie hepatică
   - sindrom hepato-renal
4. **> 6 zile (4-14 zile)** → remisiune/deces
   - probleme hepatice se ameliorează ≥ 6 zile;
   - normalizarea histologică hepatică ≥ 3 luni.

Susceptibilitatea hepatică la doze toxice diferă cu:
- vârsta
- starea de nutriție
- medicația inductoare enzimatică hepatică

Măsuri terapeutice

1. La poarta de intrare:
   - inducerea vărsăturii;
   - spălătura gastrică;
   - cărbune activat;
   - purgativ salin.

2. Antidot: N-acetil cisteina sau metionina
   - Sunt precursori ai glutationului, care nu poate fi administrat ca atare deoarece nu pătrunde intracelular. Administrarea precursorilor duce la sinteză în celule a glutationului.
   - administrarea – eficientă în primele 8-12 h de la ingestie,
   - doza po:
     - saturare 140 mg/kg,
     - întreținere 70 mg/kg, la 4 h,
     - administrare până la nivel seric 0 mg% (minimum 24 h; în medie se mai administrează încă 17 doze).

În general, se consideră improprie asocierea de cărbune activat; (adsoarbe N-acetilciseina administrată po) şi ideală este administrarea lor la un interval de 1 h. Cu toate acestea s-a demonstrat că ele pot fi administrate împreună, fără modificări decelabile în ceea ce priveşte eficacitatea N-acetilcisteinei.

Administrarea i.v.: în intoleranță digestivă prin vărsături, obstrucții intestinale, hemoragii digestive, toxicitate la nou-născut prin supradozaj la mamă.

Doza totală 300 mg/kg în 20 h:
- încărcare 140 mg/kg în PEV de 1 h
- întreținere 50 mg/kg în 4 h, apoi 100 mg/kg în 16 h,
- administrarea iv are risc de reacții anafilactice.

3. Hemodializă, hemoperfuzie: în intoxicațiile grave.
4. Măsuri de susținere generală:
   - echilibrare hidro-electrolitică;
   - monitorizare funcții vitale, monitorizare hepatică,
   - pansament gastric, ranitidină.

INTOXICAȚIA CU ANTIDEPRESIVE TRICICLICE

Antidepresivele triciclice au 3 mecanisme distincte ce explică toxicitatea:
1. Blocare α – adrenergică: hTA
2. Efecte anticolinergice: afectarea stării de conştiență, convulsii, tahicardie, midriază.
3. Efecte de tip chinidinic: aritmii ventriculare, prelungirea QRS şi QT.

Tratament

1. Susținerea funcțiilor cardio-respiratorii. IOT în caz de afectare a stării de conştiență.
2. Decontaminarea gastrointestinală:
   - siropul de Ypeca cu precauție (risc de aspirație)
   - spălătura gastrică poate evidenția fragmente de tablete şi la câteva ore de la ingestie (efect de întârziere a golirii stomacului prin pilor).
   - cărbune activat 1 g/kg po/sondă, repetat la fiecare 2-4 h.
3. ECG pentru aspectul complexului QRS şi al QT.

4. Administrarea de $NaHCO_3$ creşte legarea de proteinele plasmatice şi remite blocajul canalelor de calciu, reducând efectele toxice miocardice. Ineficient în convulsii. Indicat în:
   - acidoză,
   - QRS > 0,10 – risc de convulsii
   - QRS > 0,16 – risc de tulburări majore de ritm.
   - aritmie ventriculară

5. În cazul hTA se vor administra lichide apoi substanţe presoare (izoprenalina este preferată dopaminei datorită efectelor anti α-adrenergice mai importante)

6. În cazurile grave: hemoperfuzie, plasmafereză, iar când se asociază şi rabdomioliză importantă cu IRA se poate recurge şi la dializă.

INTOXICAŢIA CU MONOXID DE CARBON

Sursa: sisteme de combustie cu ardere incompletă, expunere la fum de ţigară, incendii.

Gravitatea proporţională cu cantitatea de CO (normal ≤ 5% CO-Hb).

CO interferă cu eliberarea O_2 prin dislocarea O_2 de pe Hb, cu formrea carboxihemoglobinei (CO-Hb) şi deplasarea la stânga a curbei de disociere a oxi-Hb. CO se leagă şi la citocromul A_2 şi la mioglobina din muşchii striaţi şi miocard.

Manifestări clinice

1. cefalee, confuzie, tulburări vestibulare (ameţeală) şi auditive
2. tulburări vizuale (hemianopsii), edem papilar, hemoragii retiniene
3. tulburări digestive (greaţă, vărsături)
4. vasodilataţie cutanată (faţă) – roşu cireşiu
5. tulburări respiratorii (edem pulmonar)
6. tulburări renale (IR prin rabdomioliză şi necroză tubulară acută)
7. convulsii, comă
8. simptome neuro-psihice tardive (la 2-3 săptămâni) apar numai la unii pacienţi, nu sunt direct corelate cu gradul intoxicaţiei, au caracter permanent.

Nivelul CO-Hb	Simptome la un anumit nivel de toxicitate al CO
0-10%	Asimptomatic
10-20%	La indivizii predispuşi: scăderea rezistenţei la efort, angor, claudicaţie
20-30%	Cefalee frontală, dispnee de efort
30-40%	Dispnee de efort, cefalee intensă, capacitate scăzută de concentrare
40-50%	Cefalee severă, vărsături, tulburări vizuale Stare confuzională, sincopă la efort, disritmii, ischemie miocardică
50-60%	Edem pulmonar, bule cutanate, mioglobinurie, colaps, convulsii
> 60-70%	Comă, deces

Principii de tratament

1. Administrare de O_2 100%.
2. Oxigenoterapia hiperbară este indicată în cazul:
   - nivelului CO-Hb de > 25%,
   - pierderii stării de conştienţă > 20 min.
   - suspiciunii unei intoxicaţii asociate cu cianuri,
   - semnelor de ischemie miocardică, aritmiilor, suferinţei neurologice, pH seric < 7.20,
   - persistenţei simptomelor > 3 h sub O_2 100%.

Datorită reacţiilor adverse importante, rezultatelor comparabile şi preţului de cost crescut al camerelor hiperbare, actual se preferă administrarea oxigenului pur. Un argument în plus pentru această strategie este şi faptul că 50% din intoxicaţiile grave cu CO dau sechele neurologice indiferent de utilizarea sau nu a oxigenului hiperbar.

3. Se va administra O_2 100% până la scăderea CO-Hb < 10%.
4. Hipotermizare
5. Dexametazona
   - 0,1 mg/kg iv/im, la 4-6 h,
   - pentru reducerea edemului cerebral în asociere cu Manitol 20%.
6. Urmărirea în convalescenţă încă 2-3 săptămâni pentru eventuale complicaţii:
   - mioglobinurie,
   - edem pulmonar,
   - infarct miocardic,
   - tulburări neuro-psihice.

INTOXICAŢIA CU BARBITURICE

Clasificarea în funcţie de durata de acţiune

1. foarte scurtă → 30 min – 2 h → TIOPENTAL
2. scurtă → 3-4 h → HEXOBARBITAL
3. medie → 4-8 h → AMOBARBITAL
4. lungă → 6-12 h → FENOBARBITAL

Dozele toxice > 2 x doza uzuală

Efectele: depresia respiratorie prin acţiune la nivelul sinapselor inhibitorii GABA.

Aspectul intoxicaţiei este de comă flască, umedă, rece, miotică.

Stadializarea efectelor SNC, funcţie de gravitatea intoxicaţiei:

0. obnubilare, reacţionează la stimuli verbali, somnolenţă/perioade lucide
1. reacţionează la stimuli luminoşi, nu reacţionează la cei verbali,
2. nu reacţionează la stimuli verbali, dureroşi, reflexe păstrate,
3. lipsa reflexelor, labilitatea funcţiilor vitale, midriază fixă, depresie respiratorie, cardio-vasculară (hipoTA, puls slab, cianoză), hipotermie, leziuni buloase tegumente şi mucoase.

Măsuri terapeutice

1. Aprecierea gradului comei şi a funcţiei respiratorii → IOT şi ventilaţie asistată, oxigenoterapie.
2. Bolnav necomatos:
   - inducerea vărsăturii, spălătură gastrică,
   - cărbune activat 1 g/kg, sau de 10 ori doza ingerată la 4 h, scade $T_{1/2}$ de la 100 h la 19 h.
   - purgativ osmotic.
3. Diureza forţată alcalină
   - se elimină urinar, parţial nemodificate, alcalinizarea urinei împiedică reabsorbţia tubulară;
   - creşte viteza de eliminare de 5-10 ori;
   - eficientă pentru cele cu durată lungă (fenobarbital);
   - se utilizează pentru alcalinizare soluţie de $NaHCO_3$.
4. Plasmafereza eficace pentru cele puternic legate de proteinele plasmatice.
5. Hemodializă
   - pentru cele cu legare slabă de proteine, liposolubilitate scăzută,
   - eficientă în intoxicaţii severe (barbituremie 100 mg/l).
6. Hemoperfuzie
   - pentru cele cu durată medie şi scurtă.
7. Susţinerea funcţiilor vitale: monitorizare respiratorie, cardiovasculară, combaterea edemului pulmonar, a depresiei miocardice, hipoTA, hipotermiei. Coma poate dura 2-3 zile.

INTOXICAŢIA CU NEUROLEPTICE

Clasă de medicamente cu efect principal antipsihotic.

Clasificarea structurală:

1. Fenotiazine
2. Butirofenone
3. Indoli
4. Dibenzoxazepine
5. Tioxanteni

Patogenia intoxicaţiei:

1. Blocarea receptorilor dopaminergici D_1 + D_2 centrali + periferici,
2. Efectele terapeutice ţin de receptorii D_2
3. Efectele toxice:
   - *sindrom anticolinergic incomplet* (fără mioză, datorită alfa blocării periferice importante);
   - *sindrom extrapiramidal*: dezechilibrul transmisiei dopaminergice/colinergice la nivelul nucleilor bazali; hiperkinezie, crize oculogire, protruzia limbii, grimase, torticolis, facies inexpresiv.

   - *Cardiotoxicitate*: hipoTA, aritmii, tulburări de conducere.
   - *Scăderea pragului convulsivant* şi alte fenomene neurotoxice: depresie SRAA, somnolenţă, depresie, depresie hipotalamică: vasodilataţie, hipotermie.

Sindrom neuroleptic malign (rar):

- hipertermine
- s. extrapiramidal sever
- rabdomioliză → IR – hipertonia muşchilor striaţi
- stare de conştienţă fluctuantă
- tulburări vegetative (ileus, glob vezical).

Măsuri terapeutice

1. Spălătura gastrică
   - numai în absenţa comei
   - scade motilitatea intestinală – şi la 6 h de la ingestie.
2. Cărbune activat
3. Inducerea vărsăturii – contraindicată (favorizează convulsiile)
4. Susţinerea funcţiilor vitale:

Respiratorie şi cardiovasculară:

- HipoTA – soluţii PEV, ~α adrenergice (noradrenalină, metoxamină)
- Aritmiile: fenitoin, lidocaină, soluţie $NaHCO_3$

Convulsiile: Diazepam, Fenitoin

Fenomenele extrapiramidale:

- Difenhidramină (Benadryl) 1-5 mg/kg
- Trihexifenidil (Romparkin) 2 mg x 2/zi,
- Benztropina

5. Hemodializa este contraindicată datorită legării puternice de proteinele plasmatice.
6. Hipertermia malignă din cadrul sindromului neuroleptic malign beneficiază de tratament du Dantrolene (decontracturant muscular).

INTOXICAŢIA CU DIGITALICE

Glicozizii cardiaci

Sunt derivaţi din diverse specii de plante.

Utilizaţi pentru efectele cardiotonice, antiaritmice.

Au şi efecte vagotonice.

Inhibitorii asupra ATP-arei Na^+/K^+

Efectele intracelulare:

- Scad durata potenţialului de acţiune
- Cresc contractilitatea dependentă de Ca^{2+}
- Digoxin legare tisulară mare
- Digitoxin poate fi îndepărtat prin administrare seriată de cărbune activat sau hemoperfuzie
- Doza toxică > 0,07 mg/kg, posibil efect cumulativ, greşeli de diluţie ale soluţiilor la prematuri.

Semnele intoxicației

Acută

– Digestive: anorexie, greață, vărsături (independent de calea de administrare), epigastralgii, diaree.

– Cardiace: bradicardie, bloc AV, tahicardie atrială cu bloc 2/1, extrasistole ventriculare, tahicardie joncțională.

– hiper K^+,

Cronică

– aritmii V (tahicardii V, fibrilație V),

– hipoK^+

– tulburări SNC: cefalee, dezorientare, somnolență, delir, convulsii și comă

– vizuale: vedere neclară, afectarea vederii în culori (halou galben)

Semnele EKG:

• Faza terminală:
  – Scurtare ST
  – Undă T aplatizată
  – Unda U prezentă/unită cu T
  – QT scurtat

• Tulburări de ritm: extrasistole artiale și ventriculare, fibrilație, flutter atrial, tahicardii paroxistice atriale.

• Tulburări de conducere: bloc A-V gr. 1, 2 complet.

Determinarea nivelului seric: nivelul terapeutic este de 0,5-2 ng/ml; semnele de intoxicație presupun un nivel seric de peste 2 ng/ml, dar toxicitatea există și la pacientul inițial asimptomatic, mai ales utilizator cronic. Nivelul digoxinului seric poate fi crescut de asocierea cu amiodarona, quinidina sau în insuficiența renală.

Nivelurile serice scăzute ale K, Mg sau tiroxinei cresc toxicitatea digoxinului, ca și hipercalcemia. O hiperpotasemie inițială reflectă eliberarea masivă de K^+ din sectorul intracelular și indică o intoxicație severă.

Măsuri terapeutice

1. Spălătură gastrică + cărbune activat repetat.

Spălătura gastrică este utilă în primele 1-2 h de la ingestie și va fi urmată de administrarea repetată de cărbune activat. Spălătura gastrică se face după ce vărsăturile spontane dispar (intoxicații pe cale orală). Nu se induce emeza (efect vagotonic accentuat).

2. Colestiramina – rășină schimbătoare de ioni cu efect de adsorbție – favorizează eliminarea digestivă. Doza inițială 4-5 g apoi câte 4 g la 6 h po.

3. Susținerea funcțiilor vitale, monitorizare permanentă cardiovasculară, respiratorie, hidroelectrolitică și acidobazică. Monitorizare ionogramă (hipo K^+, hipo Mg^{2+} și hiper Ca^{2+} – cresc toxicitatea).

4. Administrarea de K^+:

– competiție pentru receptorii miocardici
– scade automatismul centrilor ectopici, de elecție în TPSV cu bloc AV
– sub controlul inițial al ionogramei și după corectarea acidozei.
– 0,5-1 mEq/min sau 2-3 mEq/kg iv lent apoi po cu monitorizare (clinică, ECG, ionogramă).

5. Hiperpotasemia (K^+ > 5 mEq/l) impune administrarea de insulină, glucoză și $NaHCO_3$. Nu se administrează Ca gluconic sau clorură de Ca deoarece poate potența o aritmie ventriculară.

6. Soluție $MgSO_4$ 20% 10-15 ml în PEV lentă – 1 ml/min (coenzima ATP-azei miocardice blocate în intoxicație), cu precauție deoarece nivelurile mari de Mg pot determina bloc AV.

7. Atropină 0,01-0,02 mg/kg iv în bradicardie sinusală sau bloc AV sau fenitoin 1-2 mg/kg iv lent în bloc AV.

Fenitoin: în aritmiile V cu tulburări de conducere AV (excepție blocul complet AV). Crește toleranța miocardului la digoxin. Scade automatismul centrilor ectopici.

– iv 100 mg în PEV cu glucoză 5% ritm 30-50 mg/min sub control EKG,
– apoi 20-50 mg po la 6-8 h încă 4-6 zile
– doza de întreținere: 50 mg/zi < 5 ani, 100 mg/zi > 5 ani.

8. Tahiartimii

β-blocantele utile în tahidisritmiile ventriculare și supraventriculare

– Propranolol 1 mg/kg iv lent (1 mg/min), apoi 3 mg/kg/zi po.
– Antagonizează efectele de stimulare simpatică centrală și periferică din intoxicația digitalică. Indicat în cazul eșecului tratamentului cu K^+ și fenitoin.

Lidocaină (Xilină)

– Extrasistole ventriculare prin automatism crescut al centrilor ectopici + mecanisme de reintrare.
– iv 1 mg/kg rapid apoi PEV lentă 1-2 mg/min.

9. Digibind – anticorpi specifici pentru digoxin, administrare iv. O fiolă de 40 mg leagă 0,6 mg digoxin. După administrarea Digibind, determinarea nivelului seric nu mai este semnificativă (măsoară și forma legată); o dată legat, complexul este inactiv și se elimină renal.

Indicații

– aritmii ventriculare sau bradiaritmii rezistente la tratament,
– K^+ > 5-5,5 mEq/l
– ingestie de > 0,1 mg/kg,
– nivel seric de > 5 ng/ml.

Nr. fiole = concentrația serică ng/ml × G (kg) × 0,0093

Când nu se cunoaște cantitatea și nici nivelul seric la un pacient simptomatic se administrează 10 fiole de Fab (400 mg).

INTOXICAȚIA CU TEOFILINĂ

Teofilina

– Utilizată în tratamentul bronhospasmului
– Dozele terapeutice: 5-10 mg/kg/zi
– Nivel seric eficace: 10-20 mcg/ml

Toxicitatea acută sau cronică se explică prin proprietățile farmacologice:

– inhibiția fosfodiesterazei şi adenozinei;
– eliberarea de catecoli;
– $T_{1/2}$ plasmatică la dozele: uzuale = 4-6 h, toxice > 20 h.

Semne clinice

Intoxicații uşoare: greață, vărsături, agitație, tahicardie.

Intoxicații severe:

– Digestive: greață, vărsături, hematemeză, dureri abdominale, scaune sanguinolente.
– Cardiovasculare: tahicardie, disritmii (tahiaritmii ventriculare şi supraventriculare), hipotensiune, stop cardiac.
– SNC: agitație, tremor, halucinații, convulsii (posibil stare de rău convulsiv), comă.

Paraclinic

1) Obținerea nivelului seric imediat şi la 1-4 h pentru determinarea tipului de absorbție. Există date ce atestă niveluri serice de vârf şi la 13-17 h de la ingestie.

2) Nivelul seric:

– > 20 mcg/ml se asociază cu semne clinice de toxicitate.
– > 40 mcg/ml sau neurotoxicitatea necesită internare şi monitorizare atentă.
– > 100 mcg/ml – intoxicații acute – convulsii şi hipoTA.
– > 60 mcg/ml în intoxicații cronice – efect similar.

3) Nivelurile serice ale glucozei, electroliților, Astrup (în intoxicațiile acute: acidoză metabolică, hipoK, hiperglicemie, leucocitoză).

Tratament:

1. Decontaminarea gastrointestinală
   – inducerea vărsăturii
   – spălătură gastrică
   – cărbune activat – în intoxicațiile severe se practică administrare seriată (circuit enterohepatic) 1 g/kg/po/sondă, repetat la intervale de 2-4 h.
   – purgativ
2. Susținerea funcțiilor vitale:
   – asigurarea permeabilității căilor respiratorii
   – IOT + ventilație asistată
   – oxigenoterapie
   – menținerea echilibrului hidroelectrolitic (corectarea deshidratării)
   – convulsiile se tratează cu diazepam – nu se va utiliza fenitoin.

3. Eliminare toxicului

Hemodializa – indicată la concentrații serice:

   – > 90 mcg/ml indiferent de moment,
   – > 60 mcg/ml la 4 h de la ingestia unui preparat retard,
   – > 40 mcg/ml şi convulsii, disritmie, vărsături ce nu răspund la tratament.

Exsanguinotransfuzia (EST) este indicată la nou-născuții cu intoxicații severe.

4. Specific pentru efecte cardiovasculare ce constau într-o stimulare β adrenergică (tahiaritmii) şi care răspund favorabil la administrarea de β blocante – propranolol 0,5-1 mg iv.

INTOXICAȚIA CU SUBSTANȚE METHEMOGLOBINIZANTE

Substanțele methemoglobinizante determină:

– transformarea $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$
– scăderea consecutivă a capacității de transport a O_2

Etiologie

Contactul cu substanțe oxidante: anilină, fenacetină, benzocaină, nitroglicerină, dapsone, etc.

Nitriții: intoxicații la sugarul de 2-3 luni alimentat mixt sau artificial (apa de fântână contaminată cu nitriți ce provin din substanțele chimice utilizate în agricultură).

Clinic:

– Cianoza devine evidentă la > 15% Hb oxidată
– Dispnee, amețeală, cefalee > 30-40% Hb oxidată.
– Anemie hemolitică mai frecvent în intoxicațiile severe şi la cei cu deficit de G_8-PD.

Paraclinic:

– Sânge şocolatiu care se recolorează sub oxigen,
– Determinarea nivelului met Hb arată valori > 1%.

Tratament

1. Oxigenoterapie hiperbară
2. ~ Spălătură gastrică
3. Albastru de metilen 1‰ 1 ml/kg iv.
   – acționează ca transportor de electroni pe calea hexozomonofosfaților (reduce met Hb la Hb).
   – în intoxicație, met Hb reductaza din hematii reduce alabstrul de metilen la leucometilen care reduce met Hb la Hb.
4. Vitamina C – 30-40 mg/kg iv
5. Soluție $NaHCO_3$ 84‰ în cazul acidozei asociate.
6. EST înforme severe însoțite de anemie hemolitică.

INTOXICAȚIA CU DERIVAȚI ORGANO-FOSFORICI

Inhibitorii de coliesteraze sunt:

1. Reversibili:
   – medicamentoşi: ezerină, neostigmină, prostigmină

- nemedicamentoşi: carbamaţi heterociclici (furadan, carbaryl, sevin)

2. Ireversibili
   - medicamentoşi: mintacol (soluţie de paraoxon utilizatp în glaucom)
   - nemedicamentoşi: compuşii organofosforici (malation, paration, diazinon, substanţe toxice de luptă – sarin, soman, tabun, Vx)

Compuşii organo-fosforici:

Sunt derivaţi ai acidului fosforic, cu acţiune de legare şi blocare ireversibilă a colinesterazelor, determinând acumularea de acetilcolină la sinapsele colinergice:

- Sinapsele postganglionare parasimpatice şi de la placa motorie;
- Sinapsele ganglionare simpatice şi parasimpatice.

Există 2 colinesteraze diferite; ambele sunt blocate de derivaţii organofosforici:

- Colinesteraza adevărată prezentă în hematii dar şi în ţesutul nervos;
- Pseudocolinesteraza prezentă în ser dar şi în ficat.

Carbamaţii au acţiune similară, dar toxicitatea este mai redusă datorită legăturii reversibile la colinesteraze.

Aceste substanţe au fost utilizate

- iniţial ca toxice de luptă;
- actualmente ca insecticide (paration, malation).

Sunt substanţe liposolubile ceea ce duce la creşterea duratei intoxicaţiei.

Se caracterizează şi prin lipsa toxicităţii la pătrunderea în organism; aceasta explicându-se prin formarea de produşi foarte toxici rezultaţi prin conversie hepatică.

Clinic „criză colinergică" cu efecte:

1. Muscarinice (90%) prin acţiunea la nivelul sinapselor postganglionare parasimpatice:

- *respiratorii*: wheezing, dispnee, tuse, hipersecreţie, cianoză, edem pulmonar acut.
- *digestive*: greaţă, vărsături, colici, diaree, tenesme.
- *glande exocrine*: lăcrimare, hipersalivaţie, hipersudoraţie (fibrilaţie A, tahicardii V).
- *muşchi intrinseci oculari*: mioză, tulburări de acomodare.
- *vezică urinară*: incontinenţă urinară

2. Nicotinice prin acţiunea la nivelul sinapselor ganglionare şi la nivelul plăcii motorii:

- *muşchi striaţi*: fasciculaţii, tremor, contractură, paralizii.
- *stimularea simpatică la nivel ganglionar*: HTA, tahicardie, paloare, hiperglicemie, midriază (rar)

3. SNC (muscarinice, nicotinice şi asociere)
   - Anxietate, insomnie, convulsii, delir, comă, depresie respiratorie (cauză posibilă de deces) şi cardiovasculară; efectele centrale sunt mai accentuate în intoxicaţia cu carbamaţi.

Secvenţa instalării simptomelor:

1. Debut rapid (minute → ore)
2. Manifestări acute (5 → 10 zile)
3. Durata se poate uneori extinde până la 1 lună.

Determinarea activităţii colinesterazice

- în sânge (hematii şi plasmă)
- semnificativă doar în condiţiile semnelor clinice sugestive

Clasificarea intoxicaţiilor:

a) uşoară: blocaj 50-80% (50-20% normal)
b) medie: blocaj 80-90% (10-20% normal)
c) severă: blocaj > 90% valoarea de referinţă (< 10% normal)

Tratament:

1. Insuficienţa acută respiratorie:
   - Datorată: bronhospasmului, hipersecreţiei, acţiunii pe muşchii respiratori, edemului pulmonar acut, depresiei respiratorii centrale.
   - Corectarea hipoxiei, acidozei, aspirarea, O_2, eventual IOT.
2. Atropină fiole 1 ml, sol 1‰
   - Proba diagnostică la atropină: administrarea de 1 mg (1 fiolă) sulfat de atropină NU dă fenomene de atropinizare în caz de intoxicaţie reală.
   - Nu este necesară determinarea iniţială a nivelului colinesterazelor.
   - Doza: 0,02 mg/kg iv. repetată la 10-15 min până la obţinerea semnelor de atropinizare: midriază, tahicardie, uscarea tegumentelor şi mucoaselor. Se menţine ~ 48 h în intoxicaţiile medii. De cele mai multe ori, în intoxicaţiile severe pot fi necesare doze masive de atropină (de ordinul gramelor). Adesea eşecul tratamentului se datorează unei atropinizări inadecvate.
   - Acţiune de antagonism competitiv pe receptorii muscarinici SNC, SNP (respirator, cardiovascular, glande exocrine, muşchi netezi). Nu influenţează simptomele de tip nicotinic.
3. Reactivatori de colinesterază:

Sunt foarte activi în asociere cu atropina: antagonizează efectele nicotinice centrale (coma) şi pe cele de la nivelul plăcii motorii (muşchi striaţi).

- Pralidoxima (2-PAM) antagonizează atât efectele nicotinice cât şi pe cele colinergice când este administrată precoce (primele 24-36 h de la expunere). Reactivează colinesterazele şi are un efect endogen anticolinergic. Doza este de 15-20 mg/kg iv lent; În absenţa răspunsului se repetă la 1-2 h;

– Obidoxima 4-8 mg/kg im sau iv, efect în 5-10' dar toxicitate mai mare.

Regulile de administrare a reactivatorilor de colinesterază:

– Se administrează doar în intoxicațiile cu inhibitorii ireversibili.
– Se administrează de la început (primele 72 h) sau deloc.
– ATOX – antidot complex, format din 2 componente:
  – anticolinergic central și periferic + reactivator colinesterază
  – doza 1-2 fiole im, maximum 4 fiole/zi.

4. Aportul exogen de colinesteraze:

– plasmă proaspătă
– colinesterază exogenă (Behring) 45 UI/ml.

5. Decontaminarea

– cutanată: cu apă și săpun
– digestivă: cărbune, purgativ osmotic, la < 4-6 h de la expunerea prin ingestie.

6. Susținerea funcțiilor vitale:

– monitorizare respiratorie, CV hidroelectrolitică, acidobazică (zile)
– convulsiile: diazepam (potențează efectul antidotului)
– tulburări de ritm (xilină, fenitoină).

Recent s-a descris un rol protectiv al diazepamului față de efectele cardiotoxice.

INTOXICAȚIA CU ETANOL

Doza toxică letală la copil

– 3 g/kg corp
– variații cu vârsta, glicemie, asocieri medicamentoase, stări morbide.

Mecanism

– acțiune deprimantă SNC invers proporțională cu vechimea filogenetică;
– inițial acțiune selectivă pe SRAA;
– neuronii inhibitori foarte sensibili – efecte excitatorii la doze mici
– deprimarea selectivă SNC – doze mici;
– deprimarea generalizată SNC – doze mari.

Cale de pătrundere: digestivă, cutanată, respiratorie

Absorbția se face la nivel gastric (20%), restul intestinală. De obicei etanolul se absoarbe 80-90% în 30-60'; mai lent pe stomac anterior plin – 4-6 h.

Distribuție: în apa totală, trece BHE, volumul de distribuție – 0,6 l/kg.

Eliminare

Nemodificat pulmonar și renal, 5-10% din doza ingerată, 85-90% metabolizarea hepatică, cu un ritm de 100 mg/kg/h – prin 3 sisteme:

– Alcool dehidrogenaza
– Oxidare microzomială

Manifestări clinice – relația concentrație serică-efecte

Simptome	Alcoolemie g%	Afectare SNC
UȘOARĂ	0,05-0,1	lob frontal
• Dezinhibiție		
• Tulb. vizuale ușoare		
• Viteză de reacție ↓		
MEDIE	0,15-0,30	lob parietal
• Ataxie		
• Tulburări vorbire		
• Performanțe motorii ↓		
• Diplopie		lob occipital
• Alterarea percepției		
• Tulburări de echilibru		cerebel
SEVERĂ	0,3-0,5	
• Alterarea vederii		lob occipital
• Tulb. grave echilibru		cerebel
• Stupor		diencefal
COMA	> 0,5	
• Insuf. resp. + circ.		bulbul
• Midriază		
• ROT absente		
• Convulsii		

– Peroxidază-catalază

Diagnostic:

1. Anamneza
2. Halena
3. Semnele neuropsihice – gradele intoxicației
4. Alcoolemie – (gaz-cromatografică) severitatea intoxicației
5. Hipoglicemia – inhibiția gluconeogenezei (proporțională cu importanța intoxicației)
6. Hiatusul anionic = $Na^+ – (Cl^- + HCO_3^-)$. Valorile > 14 mEq/l sunt considerate mari.
7. Hiatusul osmolar – datorită cantităților mari de etanol în sânge. Peste 80 mosm/l. Reprezintă diferența între osmolaritatea actuală măsurată și valoarea calculată din nivelurile Na, glicemie, uree serice.

Tratament

1. Spălătură gastrică – soluție $NaHCO_3$ 3-5% – în primele 2 h. Cărbunele activat este ineficient, deoarece alcoolul se absoarbe rapid digestiv, iar capacitatea de adsorbție a cărbunelui pentru alcool este redusă.
2. Echilibrarea glicemică și acido-bazică – glucoză + $NaHCO_3$ în PEV, după determinarea glicemiei + Astrup.
3. Vitamina B_1 și B_6 iv.
4. Dexametazonă iv – edem cerebral acut.

5. Ventilație asistată – comă
6. Dializă peritoneală, hemodializă (creşte viteza de eliminare de 3-4 ori) – intoxicații grave, alcoolemii > 0,5 g%.

Bibliografie selectivă

1. ORĂŞEANU D., ULMEANU C. – *Intoxicațiile acute la copil – Diagnostic şi tratament*, Bucureşti 1995.
2. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. – *Intoxicațiile acute la copil* – Bucureşti 1984.
3. ROTHROCK S.G. – *The Pediatric Emergency Pocketbook* 2nd Ed., Tarascon Publ., 1997.
4. VOICU V.A., MACOVEI R., MICLEA, L. – *Ghid de toxicologie clinică*, Ed. Medicală Amaltea – Bucureşti 1999.
5. VOICU V.A. – *Toxicologie clinică* – Ed. Albatros, Bucureşti, 1997.
6. VOICU V.A., MACOVEI R. SUBȚIRICĂ E., MICLEA L. – *Conduita medicală în intoxicațiile acute exogene (IV). Metode terapeutice de creştere a eliminării toxicelor din organism*, Terapeutica, 2, I, 1995.

15.5. SEPTICEMIA ŞI ŞOCUL SEPTIC (M. Craiu)

În ultimii ani au fost înregistrate numeroase progrese ale terapeuticii pediatrice, astfel încât un număr din ce în ce mai mare de bolnavi „critici" supraviețuiesc în secții de terapie intensivă, fiind astfel expuşi riscului de infecție cu germeni extrem de agresivi. În funcție de vârsta şi de statusul imun al copilului bolnav, de virulența şi de numărul germenilor, de momentul şi de agresivitatea intervenției terapeutice, apare un sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome). SIRS poate să evolueze prelungit, şi poate progresa chiar şi ulterior eradicării cu antibiotice adecvate a germenilor implicați.

SIRS cuprinde mai multe stadii: sepsis, sepsis sever, şoc septic şi insuficiență multiorganică – vezi tabelul 1 [2].

Şocul septic este cel mai controversat şi complex tip de şoc.

Tabelul 1. Terminologia pediatrică pentru Sindromul de Răspuns Inflamator Sistemic

Bacteriemie	Prezența bacteriilor „viabile" în hemocultură
Sepsis	Suspiciune clinică de infecție şi dovezi de răspuns inflamator sistemic (tahicardie, tahipnee, febră sau hipotermie sub 36°C, leucocitoză semnificativă sau leucopenie sub 4 000/mm^3, deviere la stânga a formulei leucocitare cu peste 10% nesegmentate, creşterea reactanților de fază acută)

Tabelul 1. Terminologia pediatrică pentru Sindromul de Răspuns Inflamator Sistemic *continuare*

Sepsis sever	Sepsis şi semne de hipoperfuzie tisulară [cel puțin una din următoarele: modificări ale stării de conştiență, cu scădere de cel puțin 3 unități față de valoarea minimă normală a Glasgow Coma Scale (varianta adaptată pentru uz pediatric); oligurie, cu o scădere a debitului urinar sub 0,5 ml/kg/oră; creşterea nivelurilor serice de lactat; hipoxemie; hipotensiune; umplere capilară deficitară, dar care se remit rapid (sub o oră) la administrarea de fluide pe cale intravenoasă
Şoc septic	Hipotensiune (scădere cu cel puțin 40 mmHg față de valoarea minimă normală pentru vârstă) sau umplere capilară defectuoasă (timp de reumplere capilară peste 3 secunde), la un pacient cu sepsis sever, care nu prezintă semne de ameliorare ulterior administrării de fluide pe cale parenterală şi care necesită administrarea de substanțe vasoactive
Sindrom de insuficiență multiorganică (MODS – multiorgan dysfunction syndrome)	Pacient cu sepsis sever sau cu şoc septic care are şi unele din următoarele, în orice combinație: CID, insuficiență renală acută, disfuncție hepatobiliară, disfuncție neurologică, sindrom de detresă respiratorie de tip adult (ARDS – adult respiratory distress syndrome)

Mulți autori îl tratează separat de celelalte tipuri de şoc [1].

În pofida numeroaselor cercetări din ultimele trei decenii, tratamentul sepsisului, la ora actuală, încă se adresează celor două priorități stabilite clasic: eradicării focarului infecțios şi menținerii funcțiilor vitale. Măsurile terapeutice cuprind manevre imediate de stabilizare a bolnavului, urmate de măsuri specifice adresate cauzei declanşatoare a fenomenelor ce alterează diversele procese homeostatice.

Stabilizarea imediată

Prioritățile majore ale tratamentului în sepsis, ca în orice afecțiune amenințătoare de viață, sunt reprezentate de manevrele de menținere a căii aeriene, a respirației şi respectiv a circulației – **ABC** (airway = **A** – cale aeriană, breathing = **B** – respirație, circulation = **C** – circulație).

Pacienții care au alterări ale stării de conştiență vor avea nevoie de măsuri ce vizează *protecția căilor aeriene* (plasarea unei pipe nazofaringiene sau orofaringiene, intubația cu sondă endotraheală). În şoc au loc pierderi de fluide la nivel pulmonar (în interstițiu) prin extravazare capilară; această anomalie impune instituirea ventilației mecanice cu

presiune end-expiratorie pozitivă crescută (PEEP = positive end-expiratory pressure). *Ventilația mecanică* are ca obiectiv diminuarea efortului ventilator exercitat de mușchii respiratori. Astfel, va scădea consumul de oxigen la nivel muscular, permițând creșterea „ofertei" de oxigen de către organele vitale.

În fazele inițiale ale sepsisului se poate compromite, de asemenea, și circulația. Scăderea semnificativă a tensiunii arteriale este un semn *tardiv*, de mare gravitate și care impune măsuri terapeutice agresive, prin combinarea administrării de mari cantități de soluții (în general cristaloizi), cu inotropi și substanțe vasopresoare. Primele măsuri terapeutice destinate *corecției colapsului* au ca obiectiv ameliorarea perfuziei tisulare. Câtă vreme nu există semne clinice sau modificări paraclinice care să confirme creșterea excesivă a volumului de fluide circulante, principala măsură terapeutică în șocul septic o constituie administrarea de cantități „uriașe" de fluide, în bolusuri intravenoase succesive.

Diagnostic diferențial în etapele inițiale ale tratamenului bolnavilor cu șoc septic

Diagnosticul diferențial inițial al sepsisului vizează cauze noninfecțioase de hiper- sau hipotermie, de tahicardie, de tahipnee, de sindrom inflamator biologic.

• *Cauze non-infecțioase de hipertermie*: medicamente, toxine (de exemplu: salicilați, cocaină), criza tireotoxică, sindromul neuroleptic malign (în administrarea unor doze mari de neuroleptice, cum ar fi: haloperidol, levomepromazin, majeptil, fluanxol), leziuni hipotalamice (post-traumatic, de cauză vasculară), insolație.

• *Diagnosticul diferențial al insuficienței multi-organice* (MSOF = multiple systems & organ failure, MOD = multiple organ dysfunction) include: pancreatita, politraumatismele, vasculitele sistemice, insolația, efectele adverse apărute ca urmare a administrării unor medicamente, contactul cu unele toxine (veninuri de șarpe, ciuperci otrăvitoare).

• *Diagnosticul diferențial al șocului* are în vedere o serie de afecțiuni care produc hipotensiune și acidoză: tamponada pericardică, embolia pulmonară masivă, pierderea unor mari cantități de sânge, deshidratarea severă (peste 10%), diverse intoxicații, supradozele de droguri, insuficiența suprarenaliană, anafilaxia, acido-cetoza diabetică.

Deoarece în momentele inițiale ale evaluării bolnavului este foarte dificil de făcut diferența între cauze infecțioase și cauze non-infecțioase este prudent să se recolteze, la internare, o hemocultură, și apoi să fie administrate antibiotice cu spectru larg (acestea pot fi întrerupte dacă vor sosi culturi sterile).

Investigații

La toți bolnavii cu șoc septic se recoltează o serie de analize numite generic „bateria septică" (septic workup):

– Hemogramă completă (cu formulă leucocitară și trombocite).
– Teste de coagulare.
– Gaze arteriale (micrometoda ASTRUP).
– Examen sumar de urină.
– Teste biochimice (probe de retenție azotată: uree, creatinină, transaminaze, ionogramă, proteinemie cu electroforeză, lactat seric).
– EKG.
– Radiografie toracică.
– Culturi: hemoculturi, culturi din spută, urină, LCR, fecale etc.

După stabilizarea inițială a bolnavului se continuă investigațiile pentru localizarea focarului infecțios. Se fac explorări imagistice prin echografie [abdominală, cardiacă, pelvică, transfontanelară (la nou-născut, sugar)], computer-tomografie (CT torace, abdomen, craniu). În cazul depistării unui focar infecțios se va încerca, în măsura posibilului, obținerea unui aspirat prin puncționarea colecției respective (trebuie ținut cont de riscul procedurii, uneori fiind mai prudentă temporizarea manevrelor de drenaj).

Tratament

Modalitățile terapeutice în șocul septic sunt (ele sunt expuse pe considerente didactice în ordinea de mai jos; aceasta nu este ordinea în care vor fi aplicate la bolnavul cu șoc septic, ci se are în vedere succesiunea ABC – vezi capitolul „Stabilizarea imediată"):

1. Tratamentul empiric cu antibiotice.
2. Tratamentul de resuscitare volemică.
3. Tratamentul hipoxemiei.
4. Tratamentul cu vasopresoare/inotropi.
5. Tratamentul tulburărilor de coagulare.
6. Tratamentul cu bicarbonat de sodiu.
7. Tratamentul cu steroizi.
8. Perspective terapeutice și terapii experimentale.

1. *Tratamentul empiric cu antibiotice* are în vedere localizarea inițială a focarului infecțios. Astfel, în literatură sunt sugerate mai multe scheme, care țin cont de sursa infecției [3]:

• În șocul septic fără focare evident se administrează penicilină/cefalosporină antipseudomonazică (piperaciclină/ceftazimid) + aminoglicozid sau fluorochinolonă. Asocierea de mai sus poate fi înlocuită cu imipenem. În cazul în care ar intra în discuție o infecție cu anaerobi, se adaugă metronidazol intravenos. Dacă bolnavul are catetere venoase drept posibilă sursă a sepsisului, trebuie luat în discuție, ca

agent etiologic, stafilococul auriu; deoarece în infecțiile dobândite în spital sunt citate frecvente cazuri de meticilinorezistență (MRSA – methicilin- resistant *Staphilococcus aureus*) este recomandată asocierea vancomicinei.

• În cazurile cu pneumonie dobândită în comunitate (acasă) se vor administra cefalosporină de generația all-a/a III-a plus macrolid sau chinolonă. Alternativă la cefalosporine sunt antibioticele β-lactamice + inhibitori de β-lactamază (de exemplu: augumentin (amoxicilină + clavulanat), unasyn (ampicilină + sulbactam), tazocin (piperacilină + tazobactam)]. La pacienții care dezvoltă şoc septic în cursul unei pneumonii ce apare pe fondul ventilației mecanice se va aplica schema de la şocul infecțios cu focar nedeterminat.

• La pacienții cu infecții intraabdominale se recomandă: ampicilină + metronidazol + aztreonam sau aminoglicozid; sau ampicilină/sulbactam + aminoglicozid; sau ticarcilină/clavulanat, sau imipenem sau piperacilină/tazobactam + aminoglicozid.

• La pacienții cu urosepsis se recomandă: cefalosporină de generația a III-a sau fluorochinolonă; dacă este suspectat piocianicul drept agent etiologic se vor asocia chinolona cu cefalosporina sau una din ele cu aztreonam.

• La pacienții cu sepsis în cadrul unor infecții cutanate (celulită, abcese) se vor administra cefazolină + nafcilină (sau oxacilină). Vancomicina va fi folosită în cazurile cu MRSA. La pacienții cu fasceită necrozantă se recomandă ampicilină/sulbactam sau ticarcilină/clavulant, sau piperacilină + aminoglicozid + clindamicină sau imipenem.

• La pacienții imunocompromişi cu infecții grave se va utiliza schema de la cel cu focar neidentificat + antifungic sistemic (amfotericină B sau fluconazol).

2. *Tratamentul de resuscitare volemică.* Prima măsură terapeutică ce vizează combaterea hipoperfuziei tisulare – ce este caracteristică şocului setic – o constituie administrarea de fluide („volum-terapia"). Cristaloizii (serul fiziologic, Ringer lactatul etc.) sunt considerați, de către cei mai mulți practicieni, drept alegerea optimă (pot fi uşor folosiți, sunt ieftini, sunt la îndemână la nivelul oricărei unități medicale). Ar putea fi folosite şi soluțiile de coloizi (albumină, plasmă proaspătă congelată, sânge integral sau masă eritrocitară), dar utilizarea acestora este limitată (în special datorită costului ridicat) la cazuri deosebite: bolnavi cu edeme generalizate şi cu niveluri de albumină sub 2 g/dl (albumină), bolnavi cu sângerări masive (plasmă, sânge). Fluidele sunt administrate ca „bolusuri" într-o cantitate de 20 ml/kg. După fiecare bolus se reevaluează bolnavul: dacă persistă hipotensiunea arterială şi dacă nu

apare nici o ameliorare în ceea ce priveşte perfuzia tisulară, se va repeta bolusul de fluide. În şocul septic, spre deosebire de alte forme de şoc, nevoile de fluide în faza inițială a resuscitării volemice sunt foarte mari. Studii recente [4] confirmă importanța administrării rapide a unor volume „uriaşe" de fluid în timp scurt. Corwin descrie un lot de copii cu şoc septic; analizând volumele de fluid primite de supraviețitori față de cei care au decedat, constată că în prima oră de resuscitare supraviețuitorii au primit în medie 42 ml/kg, iar cei care au decedat doar 23 ml/kg. Foarte important pare a fi şi ritmul de administrare, deoarece, la acelaşi lot de copii s-a observat că în primele 6 ore de resuscitare, volumele de fluide administrare au fost aproape egale la cele 2 loturi de copii (~ 120 ml/kg în 6 ore), singura diferență fiind administrarea mult mai mare de fluide în prima oră la cei care au supraviețuit. *În concluzie, la copiii cu şoc septic decompensat se vor administra cel puțin 60 ml/kg (în cazurile în care este necesar, chiar şi 100 ml/kg) de soluții de cristaloizi, în prima oră de resuscitare.*

3. *Tratamentul hipoxemiei.* Scopul resuscitării în şocul septic îl constituie ameliorarea perfuziei tisulare şi a oxigenării tisulare. Nu există tehnici unanim recunoscute de evaluare a hipoxiei tisulare. Sunt folosiți următorii parametri: starea de conştiență, diureza, semnele vitale. Oxigenul, umidificat şi încălzit, se va administra cu un debit adecvat variantei tehnice folosite („prongs"uri nazale: 0,5-4 l/min, cort cefalic 6-15 l/min etc.). Uneori, nu este posibilă menținerea unei căi aeriene permeabile, astfel încât bolnavul trebuie intubat. Se folosesc următoarele formule pentru evaluarea dimensiunilor:

A. *Diametrul sondei* (intern) = vârsta (măsurată în ani)/ 4 + 4 (în unele cazuri de mare urgență se poate estima că diametrul extern al sondei endotraheale este egal cu cel al degetului V de la mână (degetul mic);

B. *Adâncimea de inserție a sondei* = vârsta (în ani)/ 2 + 12 cm (la copii cu vârstă peste 2 ani); altă formulă este: diametrul intern al sondei x 3 (exprimat în centimetri).

Obiectivul resuscitării este ameliorarea valorilor homeostatice. Următoarele valori par rezonabile în şocul septic [3]: diureză de minimum 0,75 ml/kg/oră. TA medie de 60-65 mmHg.

4. *Tratamentul cu inotropi.* În cazurile în care eforturile de optimizare ale perfuziei periferice, cu ajutorul bolusurilor repetate de fluide (cristaloizi sau coloizi), nu dau rezultate, se vor utiliza agenți inotropi (vezi tabelul 2).

Folosind „regula lui 6" rezultă cantitatea (în miligrame) de agenți inotropi necesară pentru a obține diluțiile ce vor fi folosite pentru administrare, ca perfuzie continuă, cu ajutorul unui injectomat. Pentru dopamină şi dobutamină se foloseşte „regula lui 6", iar pentru izoproterenol şi adrenalină „regula lui 0,6".

Tabelul 2

Medicament	Doza	Observații
Dopamina	2-20 µg/kg/min	Este o catecolamină endogenă cu efecte cardiovasculare complexe. La doze mici (2-5 µg/kg/min) are acțiune cardiacă neglijabilă, dar produce o creștere a circulației splanhnice, renale, coronare și cerebrale prin stimularea receptorilor dopaminergici. În doză de 5-10 µg/kg/min stimulează direct cordul, prin receptorii beta-adrenergici cardiaci sau indirect, prin descărcarea noradrenalinei stocată la nivelul terminațiilor nervoase ale nervilor simpatici. Efectul este de creștere a contractilității cardiace, deseori fără modificare semnificativă a TA și AV. La ritmuri mai mari, de 10-20 µg/kg/min încep să domine efectele alfa-adrenergice: tahicardie, vasoconstricție. Dopamina este indicată în tratamentul bolnavilor hipotensivi (sau cu perfuzie tisulară periferică proastă) dacă aceștia au volum circulant normal și ritm cardiac stabil.
Dobutamina	2-20 µg/kg/min	Spre deosebire de adrenalină, ea acționează direct pe receptorii beta 1 și nu are efecte dopaminergice (deci nu acționează pe circulația splanhnică).
Adrenalina	0,03-1,5 µg/kg/min	Dozele mici, sub 0,3, au efecte beta-adrenergice: cresc TA sistolică, AV, contractilitatea miocardică. La doze mai mari domină efectele alfa: vasoconstricție cu creștere și a TA diastolice
Izoproterenolul	0,5-1 µg/kg/min	Este o catecolamină cu efecte pur beta-adrenergice: cresc frecvența cardiacă, conductibilitatea AV și contractilitatea miocardică

Adică: 6 (respectiv 0,6 pentru adrenalină și izoproterenol) x greutatea (în kilograme) = cantitatea de substanță (în miligrame) care se adaugă la un volum de fluid, astfel încât să rezulte 100 ml de soluție. Dacă această soluție va fi administrată cu injectomatul la un ritm de 1 ml/oră, atunci pacientul va primi 1 (respectiv 0,1) microgramе/kg/minut.

Exemplu: un sugar de 8 kilograme la care se montează o perfuzie cu adrenalină.

Va fi nevoide de 0,6 x 8 kg = 4,8 mg de adrenalină. Această cantitate se regăsește în 4,8 ml de adrenalină soluție 1/1000 (direct din fiolă; 1 ml = 1 mg). Adăugăm 95,2 ml ser fiziologic și obținem o cantitate de 100 ml de soluție.

Aceasta va fi administrată cu ajutorul unui injectomat. Dacă ritmul folosit este de 1 ml/oră, atunci copilul va primi 0,1 microgramе/kg/minut. Pentru a crește doza, putem crește ritmul (3 ml/oră = 0,3 microgramе/kg/min).

În cazurile în care nu dispunem de o cantitate suficient de mare de substanță activă (dopamină etc.) pentru a obține soluția rezultată din „regula lui 6" se poate folosi un factor de corecție de 3 sau 5 sau 10 [5], adică vom scădea cantitatea de substanță activă rezultată din „regula lui 6" cu un factor de 3 sau 5 sau 10 și vom crește ritmul de administrare al perfuziei de același număr de ori (3 sau 5 sau 10 ori).

Alți autori recomandă diminuarea, cu același factor, atât a cantității de substanță activă, cât și a solventului și păstrarea ritmului de 1 ml/oră, corespunzător pentru o cantitate de 1 microgram/kg/min (se pare că această ultimă modalitate este mai simplu de folosit în secțiile aglomerate, unde asistentele au de-a face cu multiple perfuzii în același timp; păstrând aceleași ritmuri de injectare la mulți pacienți, scade riscul de eroare).

Dintre copiii care nu răspund la administrarea de fluide, 58% au index cardiac scăzut și rezistență vasculară sistemică crescută [4]. Spre deosebire de adulți, unde marea majoritate a cazurilor de șoc septic evoluează cu index cardiac crescut și cu rezistență vasculară scăzută, la copil doar 20% din cazuri îmbracă acest aspect hemodinamic [4]. În concluzie, la copiii care sunt în șoc septic evoluează cu index cardiac crescut și cu rezistență vasculară scăzută, la copil doar 20% din cazuri îmbracă acest aspect hemodinamic [4]. În concluzie, la copiii care sunt în șoc septic și care nu răspund la bolusuri de fluide, va fi necesară administrarea de agenți inotropi și, uneori, de vasodilatatoare.

5. *Tulburări de coagulare în sepsis.* În sepsis există multiple anomalii ce produc sângerare sau hipercoagulare: disfuncția endotelială, activarea excesivă a factorilor procoagulanți, trombocitopenia, inhibiția fibrinolizei, trombozele la nivelul micro-circulației, coagularea intravasculară diseminată (descrisă la 7-50% din copiii cu șoc septic). La bolnavii cu insuficiență multiorganică (MOF) sunt detectate scăderi importante ale AT_3 (antitrombina III) și ale proteinei C.

Opțiunile terapeutice cuprind: administrarea de vitamină K, plasmă proaspătă congelată, masă trombocitară, transfuzie de sânge integral sau de masă eritrocitară, administrarea de acid epsilon-aminocaproic (vezi și capitolul despre CID).

Rolul tratamentului substitutiv cu AT_3 și proteină C este încă un subiect controversat.

6. *Tratamentul cu bicarbonat.* De mulți ani, administrarea bicarbonatului a fost considerată ca făcând parte din mijloacele terapeutice „standard" în șocul septic.

Administrarea de bicarbonat se face calculând doza necesară cu formula:

mEq de bicarbonat = BE x 0,3 x greutatea (în kilograme)

Cifra obținută reprezintă numărul de mililitri din soluția molară de $NaHCO_3$ (sol. 84‰).

Este evident că în situațiile în care bolnavul are hipercapnie (sau normocapnie, dar nu ventilează eficace), bicarbonatul este contraindicat, deoarece va duce la creşterea nivelurilor de dioxid de carbon circulant şi, prin intermediul acestuia, va apărea edem cerebral acut (cu potențial letal la aceşti pacienți instabili hemodinamic).

Bicarbonatul de sodiu este încă indicat în cele mai multe lucrări ce au în vedere tratamentul acidozei metabolice, deşi există numeroase controverse în ceea ce priveşte riscurile şi beneficiile acestuia [6].

Argumentele, citate în literatură, în favoarea administrării bicarbonatului sunt: administrarea acestuia duce la creşterea pH-ului din sângele circulant; creşterea pH-ului ameliorează funcția cardiovasculară în şoc; efectele nocive ale bicarbonatului sunt minore prin comparație cu beneficiile [7].

Aceste argumente pleacă de la presupunerea, simplistă, că pH-ul sângelui arterial reflectă cu acuratețe pH-ul de la nivel celular. Există multiple studii ce confirmă că administrarea de bicarbonat la pacientul cu acidoză metabolică duce la scăderea pH-ului intracelular la nivelul limfocitelor, eritrocitelor, hepatocitelor, fibrelor musculare şi SNC. Acest fenomen are loc datorită faptului că dioxidul de carbon (rezultat ca urmare a reacției dintre bicarbonat şi acizi) poate trece foarte uşor membranele celulare, iar bicarbonatul mult mai greu, astfel scăzând pH-ul intracelular.

În opinia majorității specialiştilor, pH-ul mitocondrial (deoarece la acest nivel au loc procese cruciale privind producția de enegie) este chiar mai important decât cel citoplasmatic. Bonventre şi Cheung (citați de [7]) descriu un experiment (pe hepatocite de şobolan) în care scăderea pH-ului extracelular de la 7,4 la 6,9 nu a modificat pH-ul mitocondrial. Tot studii animale privind acidoza metabolică din şocul septic au dovedit că administrarea de bicarbonat poate să nu modifice pH-ul arterial, ba chiar să îl scadă [7]. La om există studii ce confirmă acelaşi aspect: Cooper şi colab. [8] arată o ceştere nesemnificativă a pH-ului cu 0,05 unități, după perfuzia rapidă de 1 mmol/kg de bicarbonat la pacienți cu acidoză lactică, ventilați mecanic.

Presupusul efect benefic al bicarbonatului asupra hemodinamicii la bolnavii cu şoc septic şi acidoză metabolică a fost total infirmat, atât de studiile animale, cât şi de testele clinice la om. Astfel, datele actuale de literatură susțin că ulterior administrării de bicarbonat, volumul cardiac rămâne nemodificat sau scade, fluxul sanguin hepatic scade,

contractilitatea ventriculului drept scade, contractilitatea ventriculului stâng rămâne nemodificată. Chiar şi în condiții de acidoză severă, fragmente de miocard (obținute în urma unor operații pe cord) nu prezintă o scădere semnificativă a contractilității [7].

În mod paradoxal, acidoza poate avea efecte protectoare la bolnavii critici:

- hepatocitele izolate expuse la anoxie sau hipoxie chimică sunt protejate de acidoză, deoarece corecția pH-ului duce la accelerarea semnificativă a procesului de moarte celulară (Bonventre şi Cheung citați de [7]);
- acidoza, în cursul reperfuziei, limitează dimensiunile infarctului miocardic.

Dintre efectele negative ale bicarbonatului ar fi de citat: retenția hidrică (prin supraîncărcare cu sodiu), creşterea presiunii intracraniene (prin hipertonie şi prin hipercapnie secundară), scăderea presiunii parțiale de oxigen (prin creşterea afinității hemoglobinei pentru oxigen ca urmare a interacțiunii cu 2,3-difosfoglicaratul), scăderea concentrației de calciu ionic seric (la pacienți cu valori anterior normale de la 0,95 la 0,87 mmol/l [8]), creşterea concentrațiilor serice de lactat.

În cazurile severe de adicoză metabolică apărute în sepsis sau intoxicații severe există concomitent şi hipoxemie, hipoperfuzie tisulară, endotoxemie, radicali liberi circulanți etc., astfel încât definirea *clară* a rolului nociv al unui pH scăzut este dificilă.

În consecință, administrarea de bicarbonat la bolnavii cu sepsis aflați în stare „critică", în special în etapele inițiale ale resurscitării este contraindicată!

7. *Tratamentul cu steroizi în şocul septic*. Deşi steroizii au fost în trecut folosiți pe scară largă în tratamentul şocului septic, datele actuale nu confirmă rolul benefic al acestora, chiar şi în doze foarte mari [10]. Există date ce obiectivează chiar o agravare a prognosticului la bolnavii cu şoc şi niveluri crescute de creatinină serică, care au primit doze mari de steroizi. Folosirea steroizilor poate avea efect benefic doar la bolnavii cu şoc ce au nevoie pe o lungă durată de medicație vasopresoare, cu mențiunea că se folosesc doze medii de steroizi şi abia în fazele ulterioare resuscitării inițiale [11].

8. *Perspective terapeutice*. Dintre elementele cele mai promițătoare ale arsenalului terapeutic, se disting terapiile de neutralizare a endotoxinei. În sepsis, lipopolizaharidele (LPS) se leagă de LPS-binding proteins (LPB). Acestea, la rândul lor, se fixează de antigenul CD-14 de pe moocite, generând proteine transmembranare. BPI („bactericidal permeability increasing" protein) este analog LPB şi se fixează de acelaşi locus, blocând transferul LBS către CD-14. Într-un studiu [9], în care s-a folosit BPI, 25 din 26 de copii cu meningococemie gravă au supraviețuit.

Imunomodularea, deşi a adus unele speranţe, s-a dovedit în final că nu modifică mortalitatea în cazurile severe de sepsis. S-au utilizat multiple metode [3, 4] cum ar fi: plasmafereza, hemofiltrarea veno-venoasă continuă, hemodializa intermitentă, adsorbţia pe substrat etc.

În concluzie, deşi s-au făcut importante progrese terapeutice şi de diagnostic, septicemia şi şocul septic vor continua să fie o piatră de încercare pentru toţi specialiştii din secţiile de terapie intensivă. Priorităţile terapeutice sunt şi vor rămâne:

- corecţia rapidă a hipotensiunii şi hipoperfuziei tisulare (folosind terapie volemică agresivă şi agenţi inotropi);
- antibioterapie pe criterii empirice, conform protocoalelor de consensus;
- localizarea şi „eradicarea" focarului din care ia naştere septicemia.

Bibliografie selectivă

1. McCONNELL M.S., PERKIN R.M.: Cap. 26 Shock States in *Pediatric Critical Care*, sub redacţia Fuhrman P.B., Zimmerman J.J., Mosby, 302-5, 1998.
2. BONE R.C. et al.: *Definition for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis.* The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee, Chest, 101: 1644, 1992.
3. DELLINGER R.P.: *Current therapy for sepsis*, Infect Dis Clin N Am, vol. 13, nr. 2, 495-509, June, 1999.
4. CORWIN H.L.: *Resuscitation in septic shock.* Lucrare de la 29 th Educational & Scientific Symosium of the Society of Critical Care Medicine. Din site-ul Medscape, Internet, 2000.
5. *Fluid Therapy and Medication*, in Pediatric Advanced Life Support editori Chameides L., Hazinski M.F., sub egida AHA, AAP, p. 6-1-6-19, 1997.
6. ADROGUE H.J., MADIAS N.E.: *Management of life-threatening acid-base disorders: second of two parts.* N. Engl J. Med, 338: 107-111, 1998.
7. FORSYTHE S.M., SCHMIDT G.A.: *Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis.* Chest 2000; 117 : 260-267.
8. COOPER D.J., WALEY K.R. et al.: *Bicarbonate does not improve hemodinamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study.* Ann Intern med, 112: 492-498, 1990.
9. GIROIR B.P., QUINT P.A. et al.: *Preliminary evaluation of recombinant amino-terminal fragment of human bactericidal/permeability increasing protein in children with severe meningococcal sepsis*, Lancet, 350: 1439-1443, 1997.

10. BONE R.C., FISHER C.J. et al.: *Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome,* Chest, 92: 1032, 1987.
11. BOLLAERT P.E., CHARPENTIER C. et al.: *Reversal of late septic shock with supraphysiological doses of hydrocortisone*, Crit Care Med; 23: 645, 1998.

15.6. LEZIUNEA PULMONARĂ ACUTĂ (Tatiana Ciomârtan)

Introducere

Sindromul de detresă respiratorie acută (Acute Respiratory Distress syndrome ARDS = SDRA) continuă să reprezinte o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate, atât la adulţi cât şi la copii, care necesită cheltuieli considerabile în unităţile de terapie intensivă.

Termenul de sindrom de detresă respiratorie acută a fost introdus în 1967 de către Ashbaugh[1]. În 1971, pentru a se face distincţie între el şi SDRA a nou-născutului, Petty & Ashbaugh[2] au introdus termenul de sindrom de detresă respiratorie a adultului. La Conferinţa de consens Americano-European asupra SDRA[3] s-a revenit la termenul iniţial, care este recunoscut ca o formă severă de leziune pulmonară acută.

Leziunea pulmonară acută este definită ca un sindrom inflamator cu creşterea permeabilităţii capilare pulmonare asociate cu semne clinice, radiologice şi fiziopatologice care nu pot fi explicate prin sau pot să coexiste cu creşterea presiunii în atriul stâng sau hipertensiune capilară pulmonară. De fapt, criteriile de diagnostic acceptate în prezent pentru leziunea pulmonară acută sunt:

- simptome respiratorii cu debut acut;
- infiltrate bilaterale difuze pe radiografia de torace;
- absenţa hipertensiunii atriale stângi sau presiune capilară pulmonară < 18 mmHg (la aceşti pacienţi, care au frecvent hipertensiune pulmonară, măsurarea presiunii venoase centrale un este demnă de încredere);
- $PaO_2/FiO_2 \geq 300$ mmHg (independent de PEEP).

SDRA este definit de aceleaşi criterii, cu excepţia ultimului, la care valoarea este de ≤ 200mmHg. Utilizarea acestor criterii are dezavantajul că nu permite diagnosticul precoce al leziunii pulmonare acute.

Incidenţă. Cifrele raportate în diferite studii efectuate în Europa şi America de Nord variază între 1,5 şi 8,3 cazuri la 100.000 persoane în populaţia generală.

Etiologie. Leziunea pulmonară acută poate fi precipitată de diferiţi factori, dar nu se cunosc factori etiologici clari. Printre factorii precipitanţi se numără leziuni pulmonare directe şi indirecte[4].

Leziune pulmonară directă	Leziune pulmonară indirectă
Infecție sistemică	Sepsis sever
Aspirația conținutului gastric	Traumatisme majore
Contuzie	Hipoperfuzie:
Inhalare de gaz/fum toxic	– post transplant pulmonar
Înecul	– post by-pass cardio-pulmonar
	Arsuri
	Hiper-transfuzii
	Pancreatită acută
	C. I. D.

Dintre pacienții care au unul sau mai mulți dintre aceşti factori de risc pentru LPA, doar 45% evoluează până la LPA.

Anatomie patologică

Evoluția leziunilor anatomopatologice este descrisă în figura de mai jos.

***Anatomie patologică*[5]**

6 ore
- Congestie capilară
  Agregare plach., fibrina, neutrofile
  Necroza endoteliala focala
- Degenerarea neumocitelor

12-24 ore
- Congestie capilară ↑↑↑
  Hemoragie periarterială şi interstițială
- Degenerarea pneumocitelor I

72 ore
- Ocluzie vasculara pulmonară
- Membrane hialine

Edem + HT pulmonară

1-3 săptămâni
- Proliferarea pneumocitelor II, fibroblastelor şi miofibroblastelor
  Fibroza intraalveolară
  Îngroşarea septurilor interalveolare
- Ocluzia vaselor mici precapilare
  Îngroşarea mediei aterelor pulmonare intraacinare
- Distrugerea surfactantului

> 3 săptămâni
- Replicareafibroblastelor si productie de colagen
  Fibroza intra- şi perialveolară
  Îngroşarea septurilor interalveolare
- Ocluzia vaselor mici precapilare
  Îngroşarea mediei aterelor pulmonare intraacinare

Distrugerea arhitecturii acinare

Permeabilitatea capilară pulmonară ↑ Leziune epitelială alveolară

Mecanisme fiziopatologice [8]

Hipoxemia severă care caracterizează LPA este rezultatul şunturilor intrapulmonare, cu raport V/Q foarte scăzut, secundare edemului şi atelectaziilor locale. La început, pacienții care mai respiră spontan au normo- sau chiar hipocapnie. Treptat, o dată cu creşterea spațiului mort (fenomen secundar fibrozei şi ocluziei capilarelor pulmonare), pacienții încep să prezinte hipercapnie.

Deşi la mulți pacienți leziunile progresează până la exitus, la unii se observă o ameliorare până la resorbția lichidului de edem pulmonar. Acest proces se pare că este facilitat de medicamente precum beta agoniști – dobutamina, dopamina, terbutalina, factorul de creştere al keratinocitelor – care acționează şi asupra reparării epiteliului alveolar. La această reprare se pare că participă diferite citokine (factori de creştere)[6].

Tablou clinico-radiologic[7]

- *Faza acută* – fără semne clinice sau radiologice specifice, doar prezența factorilor de risc.
- *Perioada latentă* – ameliorare şi stabilizare aparentă a stării pacientului, dar cu modficări discrete în ceea ce priveşte disponibilitatea de O_2, permeabilitatea capilară pulmonară şi rezistențele vasculare pulmonare; volum pulmonar scăzut pe imaginea radiologică (= microatelectazii) sau infiltrate liniare (= conținut extravascular pulmonar de apă crescut)
- *Insuficiență respiratorie acută* (IRA) – dispnee, tahipnee, tiraj, geamăt, cianoză; hipoxemie cu hipocapnie şi pH normal sau crescut; infiltrate alveolare sau interstițiale bilaterale difuze.
- Evoluție către *ameliorare* (se întâmplă rar) sau către *IRA gravă*, cu hipoxemie şi hipercapnie care uneori sunt refractare la suportul ventilator, necesitând parametrii din ce în ce mai ridicați.
- *Disfuncție organică multiplă* – rinichi, cord, sistem vascular, ficat, CID, infecții.
- *Deces.*

Mecanica pulmonară în LPA

Caracteristicile mecanicii pulmonare la pacienții cu LPA[8]*:*

Pacienții cu LPA au volume pulmonare reduse, în special capacitatea reziduală funcțională, cu şunturi intrapulmonare (atelectazii care alternează cu țesut pulmonar încă sănătos) şi hipoxemie secundară.

Copiii cu LPA de cauză pulmonară au plămânii rigizi, de aceea PEEP este puțin util. În cazurile cu LPA de cauză extrapulmonară, în care plămânii sunt distensibili, peretele toracic şi cel abdominal sunt rigizi. PEEP se foloseşte pentru a recruta mai multe alveole, dintre cele care nu sunt încă lezate, în vederea ameliorării oxigenării.

În ambele tipuri de LPA se pierde aspectul normal al curbei consumul şi disponibilitatea de O_2, ajungându-se la o relație de dependență între cele două (aproape liniară), similară cu cea observată în şocul septic – consumul de O_2 (VO_2) continuă să fie crescut, proporțional cu creşterea disponibilității de O_2 (DO_2)[5].

Pacienții cu LPA au şi suferință cardiacă, secundară hipertensiunii arteriale pulmonare, cu creşterea postsarcinii VD şi apariția fenomenului de interdependență ventriculară – dilatarea VD determină bombarea septului interventricular către VS cu compromiterea funcției de ejecție a acestuia.

Tratament. Suportul ventilator reprezintă o parte esențială a tratamentului LPA. Cu ani în urmă, hipoxemia importantă întâlnită la pacienții cu LPA se trata cu ventilație ciclată prin volum, controlată prin flux, cu VC de 10 – 15 ml/kg, minut volume ridicate şi PEEP pentru a creşte transalveolară şi volumul la finalul expirului şi pentru ca în acest mod să se amelioreze schimburile gazoase. S-a observat că această modalitate are riscuri considerabile, printre cele mai importante numărându-se barotrauma şi toxicitatea oxigenului[9].

Recomandările actuale, care se bazează pe studii efectuate în ultimii ani, cuprind schimbări importante în tratamentul LPA. În fazele inițiale, s-a observat că plămânul poate tolera, pe perioade scurte, presiuni mai ridicate fără să apară semne radiologice de barotraumă. Parametrii recomandați pentru ventilație (la început):

- Ciclare prin volum
- VC 6 – 10 ml/kg
- Presiune inspiratorie maximă < 40 – 45 cmH_2O
- FiO_2 100%
- PEEP ≤ 5 cmH_2O (aplicabil la pacienții cu leziune pulmonară directă, la care rigiditatea țesutului pulmonar nu răspunde la valori mai mari ale PEEP); în cazurile cu leziune indirectă (cu plămân distensibil) se utilizează PEEP minim care asigură schimburi gazoase adecvate, cu efecte cardiovasculare minime.

Cu timpul, o dată cu avansarea leziunilor, plămânul devine mai rigid şi riscul de barotraumă creşte.

S-au utilizat diferite strategii pentru a se încerca să se reducă acest risc:

- hipercapnia permisivă
- schimbări de poziție corporală (poziție pronă, decubit lateral)
- ventilație controlată prin presiune
- ventilație ciclată prin volum + limitată prin presiune
- moduri speciale de ventilație (SIMV, APRV, IMPRV, VAPS, CPAP etc).

Alte opțiuni ventilatorii:

▪ECMO – rar utilizată la copii, presupune circulație extracorporeală prin care se realizează schimburile gazoase, oxigenarea şi eliminarea CO_2.

Sprijin farmacologic. Plecând de la cunoştintele dobândite cu privire la fiziopatologia LPA, au fost investigate diferite opțiuni terapeutice: bronhodilatatoarele, corticoizi, surfactantul, oxidul nitric, inhibitorii ciclooxigenazei, PGE1, PGE2, antioxidanții (Vit. E, N-acetilcisteina). Cercetările în acest domeniu au fost, în majoritate, efectuate pe adulți, foarte puține (în special surfactantul şi oxidul nitric) s-au realizat pe pacienți de vârstă pediatrică Dintre acestea, rezultatele cele mai încurajatoare s-au obținut cu corticoizi, administrați în faza tardivă, proliferativă a LPA. Alte substanțe utilizate în studii experimentale – precum ketoconazolul, ketanserina, pentoxifilina, perfluorocarbonii, imunoterapia antiendotoxină, anticorpi anti molecule de adeziune, antiproteazele, terapia genică – nu au dat, deocamdată, rezultatele sperate.

Prognostic. Studiile efectuate în prezent şi cele viitoare ar putea aduce noi cunoştințe, care să permită îmbunătățirea prognosticului acestei afecțiuni, care are încă o mortalitate încă inacceptabil de mare, în creştere în ultimii ani, odată cu creşterea incidenței sepsisului – atât la adulți, cât şi la copii, cauză importantă de LPA de cauză extrapulmonară. Mortalitatea în LPA este proporțională cu severitatea sindromului inflamator în momentul internării în secția de terapie intensivă: valoarea totală este de 39.3%, în LPA uşoară 28.1%, în LPA moderată 55% şi în cea severă ajunge până la 75%[10]. În cazul supraviețuitorilor SDRA s-au raportat multiple sechele neurocognitive şi emoționale – depresie, anxietate, scăderea calității vieții[11,12,13,14].

Bibliografie selectivă

1. ASHBAUGH DG, BIGELOW DB, PETTY TL, LEVINE BE – *Acute respiratory distress in adults*. Lancet 1967; 2:319.
2. PETTY TL, ASHBAUGH DJ – *The adult respiratory distress syndrome*. Chest 1971; 60:233
3. BERNARD GR, ARTIGAS A, BRIGHAM KL ET AL – The American – European Consensus Conference on ARDS. AmJRCCM 1994; 149:118.
4. BERNARD GR, ARTIGAS A, BRIGHAM KL et al – *Report of the American – European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination*. Intensive Care Med. 1994;20:225-32.
5. FACKLER JC – *Acute respiratory distress syndrome* in Rogers MC (ed) Textbook of Pediatric Intensive Care, Williams & Wilkins, 1996:197-233.
6. ALBERTSON TE, MARELICH GP – *Pharmacologic adjuncts to mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome*. Critical Care Clinics 1998;14:581-609.
7. SARNAIK AP, LIEH-LAI M – *Adult respiratory distress syndrome in children* – Ped Clin N Amer 1994; 41:337-63).
8. GATTINONI L, PELOSI P, SUTER PM, PEDOTO A, VERCESI P, LISSONI A – *Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Pulmonary and Extrapulmonary Disease . Different Syndromes?* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. 158:3-11.
9. ARTIGAS A, BERNARD GR, CARLET J – The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2 Ventilatory, Pharmaco-

logic, Supportive Therapy, Study Design Strategies, and Issues Related to Recovery and Remodeling. Am. J. Respir. Crit. Care Med., Volume 157, Number 4, April 1998, 1332-1347.
10. ZAPOL WM, FRIKKER MJ, PONTOPPIDAN H, WILSON RS, LYNCH KE – *The adult respiratory distress syndrome at Massachussetts General Hospital: Etiology, progression and survival rates 1978-1988.* În Adult respiratory distress syndrome. WM Zapol, F. Lemaire (eds) Marcel Dekker, NY 1991, 367-80.
11. HOPKINS RO, WEAVER LK, KHAN KJ, ORME JR. JF – *Quality of life, emotional, and cognitive function following acute respiratory distress syndrome.* J Intern Neuropsychol Soc 2004;10:1005–17.
12. HOPKINS RO, WEAVER LK, COLLINGRIDGE D, PARKINSON RB, CHAN KJ, ORME JR JF – *Two-Year Cognitive, Emotional, and Quality-of-Life Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome.* Am J Respir Crit Care Med Vol 171. pp 340–347, 2005.
13. KAPFHAMMER HP, ROTHENHAUSLER HB, KRAUSENECK T, STOLL C, SCHELLING G. – *Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome.* Am J Psychiatry2004;161:45–52.
14. MARINI JJ – Round table conference: acute lung injury: 15th-17th March 1997 Brussels, Belgium Intensive Care Med 1998;24:878-83.

15.7. MOARTEA SUBITĂ LA SUGAR (I. Ardeleanu)

Moartea subită reprezintă oprirea bruscă şi ireversibilă a funcţiei cardiace şi respiratorii, la care examenul anatomopatologic, efectuat obligatoriu, nu evidenţiază o cauză evidentă a morţii. Reprezintă 30% din cauzele de deces la grupa de vârstă 2 săptămâni – 1 an.

Incidenţa creşte în lunile reci, în mediile cu nivel socio-economic scăzut, la prematuri, la cei care au trecut prin crize severe de apnee ce au necesitat manevre de resuscitare, copii din mame fumătoare, la cei cu fraţi decedaţi de moarte subită în antecedente.

Majoritatea cazurilor se produc în timpul somnului. Cauza este necunoscută, probabil se datorează disfuncţiei mecanismelor de control neurologic cardio-respirator.

Această disfuncţie cauzatoare de moarte poate fi intermitentă sau tranzitorie şi multe alte mecanisme sunt probabil implicate. Mai puţin de 5% dintre victime au prezentat episoade de apnee prelungită în antecedente, de aceea legătura dintre copiii cu moarte subită şi cei cu episoade recurente de apnee este foarte scăzută. Multe studii leagă poziţia cu faţa în jos în timpul somnului cu creşterea riscului de moarte subită.

Diagnosticul este unul de excludere şi nu poate fi făcut în absenţa unui examen anatomopatologic atent efectuat, care să excludă alte

cauze de moarte neaşteptată: hemoragii intracraniene, meningită, traumatisme craniene, miocardită, aritmii severe, intoxicaţii, etc.

Academia Americană de Pediatrie prezintă mai multe recomandări, valabile pentru majoritatea copiilor, pentru reducerea riscului de moarte subită:

- atât nou-născutul la termen, cât şi prematurul vor fi poziţionaţi în timpul somnului cu faţa în sus, în afara cazurilor când există alte indicaţii medicale. Dormitul pe o parte nu este recomandat;
- patul copilului trebuie să întrunească condiţiile de siguranţă necesare.

Suplimentar, trebuie făcute toate eforturile pentru a preveni supraîncălzirea mediului, îmbrăcarea excesivă („înfofolirea") copilului, fumatul în timpul sarcinii şi expunerea la fumul de ţigară după naştere, se recomandă îndepărtarea tuturor aşternuturilor moi şi pernelor din preajma copilului. De asemenea se notează un risc crescut de moarte subită în caz de tulburări de comportament alimentar.

Părinţii care au pierdut un copil prin moarte subită sunt şocaţi şi nepregătiţi pentru această tragedie. Deoarece nu se stabileşte o cauză precisă a morţii copilului, ei tind să aibă sentimente de vinovăţie intense, agravate de investigaţiile efectuate de poliţie şi asistenţii sociali. Membrii familiei necesită ajutor, nu doar imediat după moartea copilului, ci şi câteva luni după aceea, pentru a trece peste disperarea şi sentimentul de vină care îi copleşeşte. Ajutorul constă, dacă e posibil, în vizitarea imediată, pentru a evita goana la spital cu alţi copii (dacă este cazul), punând în pericol viaţa lor şi a celorlalţi şi pentru a observa circumstanţele în care s-a produs moartea subită.

Examenul anatomopatologic trebuie efectuat rapid, la primirea primelor rezultate (frecvent între 8 – 12 ore) trebuie făcută o nouă vizită la domiciliu pentru a continua discuţiile, urmată de încă una după obţinerea rezultatelor finale ale autopsiei.

16. DIVERSE

16.1. ABORDAREA COPILULUI FEBRIL

(A. Georgescu, D. Predescu)

Febra reprezintă cel mai frecvent motiv de prezentare a copilului la medic, ea putând semnifica o afecțiune severă și generând uneori erori de conduită diagnostică și terapeutică.

Valorile normale ale temperaturii rectale sunt: 36,1–37,8°C. Ca atare, se definește drept *febră* temperatura rectală de peste 38°C la 0-3 luni și de peste 38,3°C la copilul de 3-24 luni. Temperatura axilară este cu cca. 0,5–1°C mai mică decât cea rectală (față de care și temperatura timpanică sau cea orală este mai mică cu cca. 0,5–0,6°C). Termometrele timpanice nu sunt indicate la sugarul 0–3 luni, iar cele orale pot fi utilizate după vârsta de 5–6 ani.

În fața unui copil febril se ridică două probleme:

1. tratamentul imediat (simptomatic și antibiotic) când este necesar și
2. identificarea cauzei (în primul rând a bolilor severe, care pot fi sugerate de aspectul copilului, de izolarea unor bacterii patogene în sânge, LCR, urină, scaune, țesuturi moi etc., de prezența unor modificări radiologice pulmonare, de modificări ale LCR, perturbări electrolitice sau ale EAB, hipoxemie, respectiv o $PaO_2 \leq 70$ mmHg etc.).

Temperatura (T°) corpului variază fiziologic cu vârsta, momentul zilei (valorile minime sunt de obicei la orele 4–5 a.m., iar cele maxime către seară), activitatea fizică (într–un interval ≥ 30 de minute înaintea măsurării), alimentația (alimentele, mai ales cele calde, pot ridica T° corpului în decurs de cca. o oră), îmbrăcămintea, mediul ambiant (de exemplu, un nou–născut înfășat, plasat la o T° ambiantă de +27°C poate avea o T° rectală = 38°C), diferite situații particulare (erupția dentară, de exemplu, poate crește T° corpului, dar febra nu trebuie niciodată explicată doar prin aceasta!) ș.a.

Diferența dintre supraîncălzire și febră poate fi făcută clinic prin compararea temperaturii abdomenului cu cea a extremităților: absența vreunei diferențe pledează pentru supraîncălzire, în timp ce extremitățile mai reci pledează pentru febră.

Creșterea T° corpului (până la anumite valori!) are efecte benefice:

- accelerează unele reacții imunologice (stimulează fagocitoza, migrarea leucocitară și producția de interferon etc.);

- inhibă multiplicarea pneumococului și a unor virusuri (inclusiv prin scăderea fierului seric);
- poate fi bactericidă (la valori de peste 40°C) pentru *Treponema pallidum* și gonococ.

Peste anumite valori, febra devine nocivă:

- febra mare diminuă răspunsul imun;
- poate precipita convulsii febrile și crize la copiii cu epilepsie idiopatică;
- poate contribui la șocul septic;
- crește rata metabolismului bazal (cu cca. 10–20% pentru fiecare grad C), crește proporțional consumul de oxigen și producția de CO_2, ca și necesarul de lichide și calorii;
- poate exacerba insuficiența cardiacă sau anemiile cronice, insuficiența pulmonară și instabilitatea metabolică la copiii cu diabet zaharat sau cu anomalii metabolice congenitale, are efecte nocive asupra copiilor cu boli neurologice ș.a.

Abordarea copilului febril (inclusiv a celui afebril în momentul examinării, dar cu istoric cert de febră la domiciliu) implică:

1. *Anamneza*, care va insista asupra debutului, caracterelor febrei (durată, valori, aspect: intermitentă, septică sau hectică, continuă, cu oscilații mai mici de 0,5°C sau remitentă: cu oscilații mai mari de 0,5°C ș.a.), simptome asociate, context epidemiologic, episoade anterioare, antecedente, tratament urmat etc.

2. *Examenul clinic* va fi complet și minuțios (când acesta nu relevă nici o manifestare patologică, febra este considerată „fără focar evident").

3. *Investigațiile de laborator și paraclinice* se orientează în funcție de etiologia statistic cunoscută a febrei la copil și de datele cazului respectiv.

Cauzele febrei sunt numeroase și variate, fiind dominate de:

- infecții (bacteriene sau nebacteriene: virale ș.a., estimându–se că „cea mai frecventă infecție bacteriană este ITU, iar cea mai de temut este meningita") localizate mai ales respirator (tractul respirator superior, inclusiv infecțiile în sfera ORL și tractul respirator inferior), gastrointestinal, urinar, musculoscheletic (celulite, artrite septice, osteomielită), meningeal sau sistemic.

În această multitudine de cauze se vor căuta întâi cele uzuale (ITU, IACRS, otită medie etc.), infecțiile severe trebuind căutate mai ales la copilul foarte mic și la cel cu aspect toxic.

Într–un număr de cazuri, etiologia stării febrile rămâne obscură (unii denumesc aceasta „febră de origine necunoscută"), definită prin persistența unei T° ≥ 38,5°C pentru mai mult de 10–14 zile, interval în care diagnosticul este clarificat.

Această febră de origine necunoscută (FON) se dovedește a avea, de regulă, următoarele cauze:

1. Infecțioase:

a. Sistemice:

- bacteriene (bruceloză, tularemie, salmoneloză, leptospiroză, lues ș.a.);

– rickettsiană;
– virală (mononucleoză, boala incluziilor citomegalice, infecția HIV, hepatita virală ş.a.);
– parazitare (toxoplasmoza).

b. Localizate:
– în sfera ORL (otite, sinuzite, otomastoidite ş.a.);
– în sfera pulmonară;
– în sfera urinară;
– osteoarticular (artrite, osteomielite);
– ale pielii şi părților moi (abcese cutanate, herpes);
– pelvine ş.a.

2. Neinfecțioase:

a. colagenoze (şi vasculite): RAA, ARJ, purpura reumatoidă, LES, sindromul Behçet, boala Kawasaki ş.a.

b. procese maligne (leucemii, limfoame, neuroblastom, tumori solide ş.a.).

c. alte cauze: boli inflamatorii ale intestinului, imunodeficiențe, displazie ectodermală, diabet insipid, hematom subdural, boli granulomatoase (sarcoidoză), tiroidite şi alte boli endocrine (tireotoxicoză, feocromocitom), boli metabolice (gută, uremie, boala Fabry, hiperlipemia de tip I ş.a.), boli genetice (febră mediteraneană familială), leziuni tisulare (arsuri, injecții i.m., embolii pulmonare infarctizante, traumatisme), febră medicamentoasă (cocaină, amfotericină B, interfereon, interleukine ş.a.), administrare de vaccinuri ş.a.

Această listă etiologică exclude febra autoindusă (sau mimată de familie sau de copil), prin manipularea intenționată a termomentrului sau prin injectarea de material pirogenic. În practică, un procent (de loc neglijat) de cazuri rămân cu un diagnostic etiologic neelucidat, febra cedând spontan. Aceeaşi observație practică permite şi alte concluzii:
– un croşet febril izolat, singular, nu se asociază de regulă cu o boală de cauză infecțioasă, după cum o T° > 40°C este de regulă (pot fi însă şi excepții!) neinfecțioasă:
– febra „centrală" (disfuncții ale SNC care includ hipotalamusul);
– hipertensiunea malignă;
– sindromul neuroleptic malign;
– febra dată de medicamente;
– şocul caloric.

Pentru a oferi o vedere de ansamblu asupra cauzelor febrei, le prezentăm şi pe cele ale febrei cu tendință la recădere (după: 10 bis):

1. *Cauze infecțioase* (multe dintre ele se regăsesc şi în tabelul de mai sus): febra recurentă (*Borrellia recurrentis*), febra de „tranşee" (*Rochalimaea quintana*), febra Q, febra tifoidă, luesul, tuberculoza, histoplasmoza, coccidiomicoza, blastomicoza, melioidioza (*Pseudomonas pseudomallei*), chorimeningita limfocitară (virus LCM), denga, febra galbenă, meningococcemia cronică, febra de căpuşă de Colorado, leptospiroza, bruceloza, bartonellioza (febra de Oroyo), RAA, febra muşcăturii de şobolan (*Spirillum minus*), leishmanioza viscerală, boala Lyme, malaria, babesioza, virusuri respiratorii negripale, virusul Epstein–Barr, citomegalovirusul.

2. *Cauze neinfecțioase*: boala Behçet, boala Crohn, paniculita Weber – Christian, angeita leucoplastică, sindromul Sweet, febra familială mediteraneeană, sindromul „febră – adenită – faringită – ulcerații aftoase", LES, sindromul hiperimunoglobulinei D ş.a.

În această situație, în care cauzele infecțioase domină etiologia febrei la copil, *hemoculturile* ocupă un loc central în investigarea acestuia (se foloseşte noțiunea de „bacteriemie" spre a defini prezența în sânge a bacteriilor, în absența unui focar de infecție evident, iar cea de „septicemie" spre a defini asocierea bacteriemiei cu un aspect toxic şi, mai ales, cu prezența unui focar de infecție).

O serie de autori americani au publicat studii pe loturi largi de copii febrili (2, 4, 7, 11, 17, 22, 23, 24, 28), unele dintre concluziile acestora având valoarea practică.

Astfel, anterior introducerii vaccinării împotriva *Haemophilus influenzae* B (Hib), autorii citați au constatat că bacteriemia era reprezentată de:
– pneumococ (65–85%) (cu rare cazuri de boală invazivă);
– Hib (10–15%), care a dat complicații (de ex.: meningite) la aprox. 1/3 cazuri;
– meningococ (15%);
– alte bacterii (mai ales Salmonella): 5%.

Alte date revelate de aceste studii: – copiii 0–3 luni cu aspect toxic au prezentat bacteriemie în cca. 10% din cazuri şi meningită în 4% din cazuri, iar cei fără aspect toxic: bacteriemie în 2% cazuri, meningită 1% cazuri şi ITU în 4% din cazuri.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 3 şi 36 de luni cu T° = 39°C, bacteriemia a fost prezentă la 5–10% din cazuri.

Drept factori predictivi pentru bacteriemie s–au dovedit a fi: valorile febrei, numărul total de leucocite, al neutrofilelor segmentate, VSH, CRP, examenul de urină, uroculturile şi un scor comportamental (de exemplu scala de evaluare în bolile grave, Yale), nici un factor neavând însă valoare absolută.

Factorii predictivi pentru afectarea meningeală au fost: germenele izolat de hemocultură (riscul a fost de 30–70% pentru meningococ, 10–15% pentru Hib şi 1–6% pentru pneumococ) şi tratamentul medical indicat în ambulatoriu: la copiii fără antibioterapie meningita s–a notat la 0,21% (pentru pneumococ) şi la 0,06% (pentru Hib); la cei cu antibioterapie, riscul de meningită cu pneumococ a fost de 0,01% iar cu Hib de 0,04% (la cei cu antibioterapie per orală) şi de sub 0,01% la cei cu antibioterapie parenterală.

Criteriul	1 Normal	3 Alterare moderată	5 Alterare severă
Calitatea plânsului	Viguros, cu tonalitate normală *sau* mulțumit, nu plânge	Scâncește *sau* suspină.	Slab *sau* geamăt *sau* plâns continuu, ascuțit.
Reacția la stimularea parentală	Plânge scurt, apoi tace *sau* mulțumit, nu plânge	Când plânge – când tace (intermitent).	Se consolează cu greutate.
Variația de stare	Dacă este treaz – rămâne treaz *sau* dacă doarme și este stimulat – se trezește cu ușurință	Închide ochii pentru puțin timp – se trezește *sau* se trezește după stimulare prelungită.	Somnolență *sau* nu se trezește
Culoare	Roz	Extremități palide *sau* acrocianoză	Palid *sau* cianotic *sau* marmorat *sau* pământiu
Hidratare	Pliu normal, ochi normali și mucoasele umede	Pliu normal, ochi normali și mucoase ușor uscate	Pliu „cocă" *sau* „cârpă udă" și mucoase uscate *și/sau* ochi înfundați în orbite
Răspunsul la stimulare socială (vorbește, zâmbește)	Zâmbește sau alert (< 2 luni)	Zâmbește fugitiv *sau* scurt moment de atenție (< 2 luni).	Nu zâmbește. Facies anxios, imobil, lipsit de expresie *sau* nu fi poate fi captată atenția (< 2 luni).

Scala de evaluare a bolilor acute, folosită de autorii citați, se adresează copiilor febrili (> 38,3°C) cu vârsta între 2 și 24 de luni. Scala atribuie un punct pentru situația normală, 3 puncte pentru o alterare moderată și 5 puncte pentru alterarea profundă.

Scoruri ≤ 10 se corelează cu un risc redus de afecțiune severă, cele > 20 indică „aspect toxic" (aspect pe care alți autori îl definesc prin: contact vizual precar sau absent, copilul nu își recunoaște părinții, este iritabil, inconsolabil sau dezinteresat față de mediul înconjurător, are semne de hipoperfuzie periferică și/sau cianoză).

Se estimează că un copil în vârstă de 2–24 de luni, febril, cu un scor sub 10, cu istoric banal și nimic patologic la examenul clinic, în 96–99% din cazuri nu are o afecțiune severă (NB: o afecțiune severă nu implică în mod obligatoriu o infecție bacteriană).

Numărul total de leucocite (NTL) și formula leucocitară (FL) s-au dovedit cei mai buni indicatori pentru identificarea riscului de bacteriemie (B), prevalența ei fiind – în studiile citate – de: 1% la copiii cu NTL < 10 000/mmc, 5–6 % la cei cu NTL între 10 000 – 20 000/mmc și 10–24% la cei cu NTL > 20.000/mmc. Un NTL > 15 000 s-a găsit în 75% dintre bacteriemiile pneumococice, în < 50% dintre cele determinate de Hib și în < 30% dintre cele meningococice.

Examenele radiologice pulmonare au evidențiat modificări patologice la 31% dintre copiii 0–2 luni cu simptomatologie respiratorie și doar la 1% dinte cei asimptomatici.

Examenul LCR este indicat la toți sugarii cu febră mare și convulsii (semnele clasice ale meningitei sunt rar evidențiate la copilul sub 12–18 luni), mai ales la cei care, după o criză de convulsii, nu revin la o stare clinică perfectă.

Copiii cu febră și peteșii, indiferent de vârstă, vor fi internați de urgență, riscul unei infecții sistemice severe fiind foarte mare (la loturile studiate, 8–20% dintre copiii cu această asociere au avut infecții bacteriene severe, iar 7–10% meningococemie sau meningită meningococică). Investigarea acestor copii va include hemoculturi, NTL, FL, explorarea hemostazei, examenul LCR (la un număr de trombocite > 25 000/mmc). Unii autori temporizează puncția lombară la copilul aflat în stare de șoc, deoarece *Neisseria meningitidis* poate fi izolată din sânge și din leziunile purpurice; în plus, aspectul patologic al LCR (citologic și biochimic) nemodificându-se după primele 2–3 zile de antibioterapie.

În concluzie, febra poate fi simptomul unor afecțiuni de la cele mai banale până la cele foarte severe. Orice copil febril (și în primul rând sugarul) va fi prompt investigat (anamneză, examen clinic, examene de laborator) pentru stabilirea cauzei. Etiologia infecțioasă fiind dominantă, investigațiile vor include obligatoriu: culturi (sânge, urină, LCR, scaune, colecții etc.), evidențierea semnelor generale de infecție (hemogramă, VSH, CRP, fibrinemie etc.), teste rapide de detectare a antigenelor

bacteriene, căutarea focarelor uzuale de cantonare a infecției (ORL, respiratorii, urinare, meningeale etc.)

Abordarea terapeutică a copilului febril implică, așa cum s-a mai spus, două aspecte:

1. *Tratamentul simptomatic al febrei.* Febra (având efectele benefice menționate) nu se va combate decât în anumite situații:

- valori rectale > 38,5 – 38,6°C. După unii autori (32), copilul sănătos cu T° < 39°C nu necesită, de obicei, tratament;
- hiperpirexia (T° > 41°C);
- asocierea unor simptome ca: frisoane cefalee, delir, mialgii;
- copii cu diferite „tare";
- copii (6 luni – 5 ani) cu risc de convulsii febrile.

Două „mituri" se cer contrazise: febra în sine nu este dăunătoare unui copil sănătos (până la debutul episodului), iar afirmația că „febra nu cedează la antitermice" este generată de cele mai multe ori de subdozarea antitermicului.

Combaterea febrei se va încerca inițial cu mijloace simple ca: scoaterea îmbrăcămintei (într–o cameră normal încălzită).

Antitermicele indicate (care nu conferă decât o ameliorare simptomatică, nemodificând evoluția bolilor infecțioase) sunt:

- Paracetamol (acetaminofen) în doze orale de 10–15 mg/kgc/doză, putându–se administra 4 prize zilnice (doza maximă: 60 mg/kgc/zi). Paracetamolul se poate folosi rectal (20–25 mg/kgc/doză), cu aceleași precauții (dozele mari sau administrarea prelungită implică serioase riscuri renale sau hepatice).
- Ibuprofenul (5–10 mg/kgc la fiecare 6–8 ore) are eficiență aproximativ egală.
- Aspirina este mult mai rar folosită la copilul sub vârsta de 12 ani, datorită riscului de sindrom Reye (la copilul peste această vârstă se asociază adesea cu paracetamolul în cazul T° > 39,5°C).
- Algocalminul (metamizolum 50 mg/kgc/zi) se poate folosi p.o., intrarectal sau i.v., fiind foarte activ.

În hiperpirexie sau în cazul febrei prost tolerate se vor asocia procedee fizice care să stimuleze evaporarea (prin convecție): împachetări generale cu apă călduță (nu rece!), baie progresiv răcită (se va începe cu o temperatură cu 2° mai mică decât cea a corpului, scăzându–se progresiv, în 4–5 minute, până la 36°C). Se mai pot folosi „răcirea centrală" (spălătură gastrică, vezicală sau clismă cu ser fiziologic la 9–20°C), sedative (fenobarbital sau cloralhidrat) în caz de agitație marcată, asocierea clorpromazinei ca adjuvant (0,5–1 mg/kgc) ș.a.

2. *Antibioterapia.* Toți autorii sunt unanimi în afirmația că „antibioticele nu trebuie folosite ca antipiretice!" și că folosirea lor de rutină este o eroare.

Ele se indică de obicei:

- la nou–născutul cu T° > 38°C (ampicilină i.v. asociată cu gentamicină sau, eventual, cu cefotaxim);
- sugar 1–3 luni cu risc crescut de infecție bacteriană severă (antibiotice cu spectru larg pe cale i.v.);
- sugar peste 3 luni cu aspect toxic (combinarea amoxicillinei cu acid clavulanic poate fi o opțiune rezonabilă pentru antibioterapia „empirică" de până la precizarea cauzei febrei).

Bibliografie selectivă

1. ALARIO A.J., NELSON E.W., SHAPIRO E.D.: *Blood cultures in the management of febrile outpatients later found to have bacteriemia*, J Pediatr, 115: 195–9, 1989.
2. BARAFF L.J. et al.: *Practice guideline for the management of febrile infants and children 0–36 months of age with fever without source*, Pediatrics, 92:1–12, 1993.
3. BARAFF L.J., OSLUND S., PRATHER M.: *Effect of antibiotic therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteriemia*, Pediatrics, 92: 140–3, 1993.
4. BARRON M.A. et al.: *Blood cultures in private pediatric practice: an 11–years experience*, Pediatr. Infect Dis J. 8:2–7, 1989.
5. BASS J.W., STEELE R.W., WITTLER R.R. et al.: *Atimicrobial treatment for occult bacteriemia: a multicenter cooperative study*, Pediatr Infect Dis J, 12: 466–73, 1993.
6. BAUCHNER H. et al.: *Prevalence of bacteriuria in febrile children*, Ped Inf Dis J, 6:239–242, 1987.
7. BEHRMAN R.E., KLIEGMAN R.M., NELSON W.E. & VAUGHAN V.C. EDTS (1992): Nelson Textbook of Pediatrics, p. 650. WB Saunders, Philadelphia.
8. CHENG T.L., PARTRIDGE J.C.: *Effect of bundling and high environmental temperatures on neonatal body temperature*, Pediatrics, 92:238–240, 1993.
9. CRAIN E. et al.: *Urinary tract infections in febrile infants younger than 8 weeks of age*, Pediatrics, 86:363–7, 1993.
10. CRAIN E.F. et al.: *Is chest radiography necessary in the evaluation of every febrile infants less than 8 week of age?* Pediatrics, 88:821–824, 1991.

10. bis. CUHN B.A.: *The clinical significance of fever patterns*, Infect Dis Clin North Am 10:33, 1996.

11. DERSHEWITZ R.A. et al.: *A comparative study of the prevalence, outcome and prediction of bacteriemia in children*, J Pediatr, 103:353–8, 1983.
12. FLEISCHER G.R., ROSEMBERG N., VINCI R. et al.: *Intramuscular versus oral antibiotic therapy for prevention of meningitis and other*

bacterial sequele in young, febrile children at risk for occult bacteriemia, J Pediatr, 124:504–12, 1994.
13. GREEN S.M. et al.: *Can seisures be the sole manifestation of meningitis in febrile children?* Pediatrics, 92:527–534, 1993.
14. HARPER M.B. et al.: *Effect of antibiotic therapy on the outcome of outpatients with unsuspected bacteriemia*, Ped Inf Dis J, 14:760–7, 1995.
15. HOBERMAN A. et al.: *Prevalence of urinary tract infection in febrile infants*, J Pediatr, 123:17–23, 1993.
16. JAFFE D.M.: *Occult bacteriemia in children*, Arch. Pediatr Infect Dis, 9:237–60, 1994.
17. JAY D. FISCHER: *The clinical science and practical management of fever in young children*, 26 Aug 1997 (Internet).
18. KLASSEN T.P., ROWE P.C.: *Selecting diagnostic tests to identify febrile infants less than 3 months of age as being at low risk for serious infection: A scientific overview*, J Pediatr, 121:671–6, 1992.
19. LIEU T.A., SCHWARTZ J.S., JAFFE D.M., FLEISHER G.R.: *Strategies for diagnosis and treatment of children at risk for occult bacteriemia: Clinical–effectiveness and cost–effectiveness*, J Pediatr, 118:21–29, 1991.
20. LOCKHART G.R. et al.: *Use of urinary gram stain for detection of urinary tract infection in infants*, Ann Emerg Med, 25:31–35, 1995.
21. LONG S.S.: *Antibiotic therapy in febrile children: „Best–laid schemes"*, J Pediatr, 124:585–8, 1994.
22. McCARTHY P.L., DOLAN T.F.: *Hyperpyrexia in children: Eight–year emergency room experience*, Am J Dis Child, 130:849–851, 1976.
23. McCARTHY P.L., LEMBO M.R. et al.: *Observation, history and physical examination in diagnosis of serios illnesses in febrile children </= 24 months*, J Pediatr, Jan. 1987.
24. McCARTHY P.L., SHARPE M.R., SPIESEL S.Z. et al.: *Observation scales to identify serious illness in febrile children*, Pediatrics, 72:802–9, 1982.
25. McLELLAND et al.: *Perspective on occult bacteriemia in children*, J Pediatr, 109:1–8, 1986.
26. POLIN R.A. et al.: *Pediatric secrets*, 2nd Ed. 1997 – HANLEY & BELFUS, INC /Philadelphia.
27. SHAPIRO E.D. et al.: *Risk factors for development of bacterial meningitis among children with occult bacteriemia*, J Pediatr, 118:11–20, 1986.
28. TEELE D.W. et al.: *Bacteriemia in febrile children under 2 years of age: Results of cultures of 600 consecutive febrile chilndren in a „walk–in" clinic*, J Pediatr, 87:227–230, 1975.
29. TORREY et al.: Am. J. Emerg. Med, 3:109-192, 1985
30. WALD E.R. et al.: *Cautionary note on the use of empiric ceftriaxone for suspected bacteriemia*, Am J Dis Child, 145:1359–61, 1991.

31. YAMAMOTO et al.: Ped Emerg Med, 3:223–227, 1987.
32. POWEL K.R.: *Fever*, In Nelson Textbook of Pediatrics 16th Ed. (Behrman RE et al Edts). WB Saunders Co., p. 736, 2000.

16.2. PROGRAMUL NAȚIONAL ROMÂN DE IMUNIZĂRI

(A. Georgescu)

Programul național de imunizări, intrat în funcție în anul 1995, organizează controlul bolilor care pot fi prevenite, asigurând prevenția prin vaccinarea sistematică și de masă împotriva poliomelitei, difteriei, tetanosului, tusei convulsive, rujeolei, hepatitei cu virus B și a tuberculozei copilului. Structurat corespunzător Programului Extins de Imunizare (E.P.I) elaborat de OMS, acest Program național și-a propus o serie de obiective majore, între care menținerea stării de eliminare a poliomelitei cauzate de virusurile sălbatice și a difteriei indigene, eliminarea (până în anul 2000) a tetanosului neonatal și al copilului în general, diminuarea mortalității prin rujeolă (începând din anul 2000) și reducerea morbidității anuale prin rujeolă la mai puțin de un caz la 100 000 locuitori (din populația generală), scăderea incidenței morbidității prin tuse convulsivă la un caz la 100 000 de locuitori (începând cu anul 2000) și reducerea semnificativă a ratei de infecție cronică cu virusul hepatitei B la copii de 0–4 ani. La acestea se adaugă obiectivul de a scădea frecvența cazurilor de tuberculoză gravă la copilul de 0–1 an, la nivelul existent în anul 1994.

Programul național de imunizări, coordonat de către Ministerul Sănătății și Familiei, se înscrie în tradiția solidă a României în domeniul vaccinărilor. Bazat pe descentralizare (la nivel de județ), programul este implementat prin medicii din sistemul de asistență sanitară primară.

Programul stabilește următoarea schemă de vaccinare a copiilor și adolescenților:

Tabelul 1

Vârsta recomandată	Vaccinul	Observații
0 – 7 zile	BCG (1) Hep. B (2)	în maternitate
2 luni	DTP, VPOT, Hep. B (3)	(simultan)
4 luni	DTP, VPOT	(simultan)
6 luni	DTP (4), VPOT, Hep, B	(simultan
9 – 11luni	Ruj (5)	(simultan)
12 luni (6)	DTP (7), VPOT	în campanii (9)
30 – 35 luni (8)	DTP (7)	în campanii (9)
7 ani (în clasa I–a)	DT, Ruj.	în campanii (9)
9 ani (în clasa a III–a)	VPOT	și ulterior, din 10 în 10 ani
14 (în clasa a VIII-a)	DT, BCG (10)	10 ani
La 24 de ani	dT(11)	

Legendă: BCG: bacil Calmette – Guerin (vaccin antituberculos); Hep. B: vaccin contra hepatitei B; DTP: vaccin diftero–tetano–pertussis; VPOT: vaccin antipolio oral, trivalent; Ruj: vaccin antirujeolic; DT: vaccin diftero–tetanic; dT: bianatoxină diftero–tetanică (se folosește după vârsta de 14 ani).

1. Vaccinul BCG trebuie administrat obligatoriu până la vârsta de 2 luni (în maternitate sau în unitatea sanitară care îngrijește copilul), la vârsta de 5–10 luni fiind obligatorie „citirea" cicatricei postvaccinare BCG (la copiii fără cicatrice sau cu cicatrice ≤ 3 mm, se va administra o nouă doză de vaccin BCG, fără testare la tuberculină).

2. Vaccinul antihepatită B se administrează în primele 24 h de la naștere, indiferent de greutatea nou–născutului.

3. Se poate administra mai devreme (la vârsta de o lună), mai ales copiilor care provin din mame AgHB S pozitive.

4. La copiii care au primit două doze de vaccin DT (sau DTP + DT), se renunță la această a treia administrare în cazul în care copilul are contraindicații medicale certe la componentele pertussis.

5. În colectivitățile de copii, în scopul prevenirii sau controlului focarelor de rujeolă, vaccinul antirujeolic se poate administra începând cu vârsta de 6 luni, fiind însă obligatorie reluarea vaccinării antirujeolice la împlinirea vârstei de 9 luni.

6. La 6 luni de la completarea celor trei doze de DTP (sau două doze DT), respectiv a celor trei doze de VPOT.

7. La copiii cu contraindicații față de componenta pertussis se va administra DT în loc de DTP.

8. Acolo unde este indicat, se va reduce intervalul (până la minimum o lună) de la administrarea celei de a patra doze de DTP, în scopul cumulării a 5 doze de vaccin pertussis (din DTP) până la vârsta de 36 de luni.

9. Campaniile sunt organizate anual către Ministerul Sănătății și Familiei.

10. Vaccinul BCG se repetă la vârsta de 14 ani la copiii cu reacție negativă la tuberculină (IDR la PPD).

11. După vârsta de 14 ani, dT va fi folosită pentru vaccinarea (revaccinarea) gravidelor. La orice plagă cu potențial tetanigen se va face imunoprofilaxia tetanosului.

Vârsta minimă admisă pentru inițierea vaccinării și intervalul minim dintre dozele de vaccin sunt menționate în tabelul 2:

Tabelul 2

Vaccinul	Vârsta minimă pentru prima doză	Intervalul minim între doza 1 și 2	între doza 2 și 3	între doza 3 și 4
BCG	4 – 7 zile	--------	--------	--------
DTP/DT(1)	6 săptămâni	4 săptămâni	4 săptămâni	6 luni
VPOT	6 săptămâni (2)	4 săptămâni	4 săptămâni	6 luni
Ruj	9 luni (3)	1 lună (4)	--------	--------
Hep.B	de la naștere	1 lună	2 luni (5)	--------

1. Copiii sub 3 ani, care au contraindicații față de componenta pertussis pot primi primovaccinarea DT cu două doze DT (sau cu DTP + DT), urmată de alte două doze de DT la 6, respectiv 18 luni de la ultima doză a primovaccinării. Dacă se folosește DTP, se va respecta un interval minim de 6 luni între a 3–a și a 4–a doză și, eventual, se va reduce intervalul (minimum o lună) între doza a 4–a și a 5–a de DTP (astfel încât, până la vârsta de 36 de luni, să se cumuleze 5 doze de vaccin pertussis). În nici un caz nu se va depăși numărul de 6 administrări de DTP și/sau DT până la vârsta de 7 ani.

2. În epidemiile de poliomelită sau în zonele cu endemicitate mare se admite (cu avizul M.S.F.), administrarea VPOT începând cu vârsta de patru săptămâni.

3. Așa cum s–a mai precizat, vaccinul antirujeoloc poate fi început la vârsta de 6 luni (în cazul epidemiilor ce survin la copii sub un an), dar toți copiii care au fost vaccinați înaintea vârstei de 9 luni vor fi revaccinați la împlinirea vârstei de 9 luni și la intrarea în clasa I, intervalul dintre vaccinurile antirujeolice va fi de minimum o lună.

4. M.S.F. recomandă o doză suplimentară de vaccin rujeolic la toți copiii din colectivitățile preșcolare care fuseseră vaccinați înaintea vârstei de 9 luni.

5. Această doză finală de vaccin Hep. B se va administra după vârsta de 4 luni.

Spațierea administrării de vaccinuri vii și inactivitate va ține seama de combinația de vaccinuri, astfel:

- combinarea a ≥ 2 antigene inactivate, poate fi administrată simultan la orice interval între doze*;
- antigene vii și antigene inactive pot fi administrate simultan sau la orice interval între doze**;
- combinarea a ≥ 2 antigene vii impune un interval de o lună între doze (dacă este indicat, VPOT poate fi administrat simultan sau după vaccinul antirujeolic).

* vaccinurile care dau reacții (locale sau sistemice), ca antiholeric și antitifoidic, se vor administra (dacă este posibil) în ședințe separate (se previne cumularea reacțiilor).

** după VPOT este obligatoriu un interval de 30 de zile înainte de administrarea unui antigen injectabil i.m., spre a evita provocarea poliomelitei asociate cu vaccinarea.

Se recomandă, de asemenea (când sunt indicate), intervale de trei săptămâni între vaccinul antiamaril şi vaccinul antiholeric.

Contraindicaţiile vaccinurilor

1. *Contraindicaţii generale* (vizând toate vaccinurile: DTP, VPOT, Ruj, Hep, B, BCG):

a. boli cu evoluţie clinică sever (sau moderată), cu sau fără febră;

b. reacţii anafilactice:

– la un vaccin contraindică alte doze ale respectivului vaccin;
– la componenta unui vaccin contraindică toate vaccinurile care conţin acea componentă.

Nu reprezintă contraindicaţii: bolile acute cu evoluţie uşoară sau convalescenţa după boală, reacţiile locale uşoare (la vaccinurile injectabile), tratamentul antimicrobian curent, prematuritatea, contactul recent cu o boală infecţioasă, alergiile nespecifice (inclusiv la penicilină).

2. *contraindicaţii specifice diverselor vaccinuri*

• DTP

– encefalopatie cu debut în primele 7 zile după o doză de DTP;
– vaccinul se va administra cu mare precauţie: în cazul în care o doză a fost urmată de hipertermie în primele 48 de ore (≥ 40,5°C) sau şoc (colaps) ori plânset permanent (> 3 ore). La fel, în cazul convulsiilor apărute în primele 3 zile de la o doză de DTP.

Nu reprezintă contraindicaţii: ascensiunile febrile sub 40,5°C după o doză de DTP, antecedentele familiale (de convulsii sau de moarte subită a sugarului ori de reacţii adverse după vaccinarea DTP).

• VPOT:

– infecţia HIV sau prezenţa în familie a unor subiecţi infestaţi HIV;
– imunodeficienţe cunoscute (congenitale, imunosupresie prelungită sau prezenţa în familie a unor astfel de cazuri).

Precauţii deosebite vor fi folosite în graviditate. De asemenea, după administrarea VPOT se va respecta un interval de 30 de zile în care nu se vor face injecţii i.m. sau s.c. copilului (pentru tratament parenteral se va folosi exclusiv calea i.v.), spre a preveni paralizia polio provocată de injecţii.

• Vaccin rujeolic:

– reacţii anafilactice la ou sau la neomicină;
– graviditate;
– imunodeficienţe (congenitale sau postimunosupresive).

Precauţie: este necesară în cazul administrării recente de imunoglobuline.

Nu reprezintă contraindicaţii: tuberculoza sau IDR pozitivă la PPD, alăptarea la sân, terapia antimicrobiană curentă, diareea, infecţia HIV sau contactul cu infectaţi HIV ori cu imunodeficienţi.

• Vaccin antihepatită B:

– anafilaxia la drojdia de bere.

De subliniat că graviditatea nu constituie o contradicţie.

• Vaccinul BCG: infecţia HIV simptomatică.

Precauţii: sunt necesare la prematuri în prima săptămână după naştere.

Nu este o contraindicaţie vaccinarea unui nou–născut al unei mame HIV pozitive.

Vaccinarea antirujeolică poate suprima temporar reactivitatea la tuberculină. De aceea, dacă testarea nu poate fi efectuată în aceeaşi zi cu vaccinarea antirujeolică, testarea trebuie amânată pentru 4–6 săptămâni.

Precauţiile menţionate nu reprezintă contraindicaţii. Ele impun „cântărirea" riguroasă a avantajelor şi dezavantajelor (riscurilor) şi opţiunea pentru cele care precumpănesc.

Bibliografie exclusivă

1. M.S.F. România: programul Naţional de imunizări 1995 – 2000, Bucureşti, 1995.

SCHEMA DE VACCINARE RECOMANDATĂ DE ACADEMIA AMERICANĂ DE PEDIATRIE

Vârsta	Vaccin	Comentarii
Nou-născut	hepatită B	În România se face şi BCG la plecarea din maternitate, la o greutate peste 2.500 g.
2 luni	DTP*, AP**, Hepatită B, antiHaemophillus influenzae tip B	Se pot administra încă de la 1 lună, în zone cu risc crescut; Hep. B se dă de la 1 sau 2 luni în funcţie de statusul Hep. B al mamei.
4 luni	DTP*, AP**, anti-H. influenzae B	Între cele două administrări AP (de la 1-2 şi 4 luni) va fi o pauză de două luni.
6 luni	DTP*, (AP**), hepatită B, anti-H. influenzae B	AP opţional pentru zone cu risc, iar vaccinul antihepatită B poate fi dat la orice vârstă sub 18 luni, în funcţie de statusul mamei în ceea ce priveşte Hep. B.
15 luni	MMR***, anti-H. influenzae B	Pot fi date simultan cu vaccinurile ulterioare, la vârsta de 18 luni.
15-18 luni	DTP*, AP**	Pot fi date simultan cu vaccinurile precedente.
4-6 ani	DTP*, AP**	De preferat anterior începerii şcolii.
11-12 ani	MMR***	
14-16 ani	DT****	Se repetă la 10 ani, toată viaţa.

Adaptat după REPORT OF COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, 22ND EDITION, MMWR 40:1, 1991.

DTP* – Vaccinare cu vaccin trivalent: toxoizi de difterie şi tetanos + vaccin pertussis adsorbit.
Notă – nu se va administra la copii cu boli neurologice severe, deoarece potenţează riscul de convulsii. Se va înlocui cu DT.

AP** – Vaccin trivalent, oral, cu tulpinile 1, 2, 3 ale virusului poliomelitic.
Notă – După vaccinare AP nu se fac în timp de 4–6 săptămâni injecţii intramusculare. În caz de necesitate, se vor face injecţii intravenos! Nu se administrează la imunodeprimaţi. Se decide la fiecare caz în parte dacă va primi AP injectabil.

MMR*** – Vaccin cu virusuri vi atenuate antirujeolic, antirubeolic şi antiurlian (Measles, Mumps, Rubella).
Notă – Nu se va administra la imunodeprimaţi.

DT**** – toxoid tetanic doză de adult şi toxoid difteric doză pedriatică.

16.3. PERIOADA DE INCUBAŢIE A BOLILOR INFECTO-CONTAGIOASE

I. Boli infecţioase eruptive

	În medie	Limite extreme
Herpes zoster	Nu se cunoaşte (inactivarea unui virus latent) – când apare după un factor declanşator evident (traumatism etc.): 3-7 zile	
Rubeola	16-18 zile	14 - 21 zile
rujeola	10-11 zile (una dintre cele mai fixe)	8 - 21 zile (după gammaglobuline)
Scarlatina	3-6 zile	1 - 10 zile
Varicela	14 - 15 zile	10 - 20 zile
Variola	12 zile	8 - 16 zile

II. Boli infecţioase cu poarta de intrare respiratorie

	În medie	Limite extreme
Difteria	2 – 4 zile	1 – 6 zile
Gripa	1 – 3 zile	< 24 ore – 4 zile
Mononucleoza infecţioasă	10 – 14 zile	7 – 42 zile
Oreionul	16 – 18 zile	17 – 23 zile
Tusea convulsivă	10 zile	7 – 21 zile

III. Boli infecţioase cu poarta de intrare digestivă

	În medie	Limite extreme
Botulism	18 - 36 ore (cu cât este mai scurtă incubaţia, cu atât este mai severă boala)	4 ore – 8zile
Dizenteria bacilară	2-4 zile	1 – 7 zile
Enterocolita acută bacteriană	1 - 2 zile	< 24 ore – 3 zile
Febra tifoidă	14 zile	7 – 21 zile
Hepatita acută – cu virus *A*	25 zile	15 – 40 zile
Hepatita acută – cu virus *B*	70 zile	50 – 180 zile
Holera	2 - 3 zile	6 ore – 5 zile
Trichineloza	10 - 20 zile	3 – 30 zile

IV. Boli infecţioase cu poartă de intrare predominant cutaneo-mucoasă

	În medie	Limite extreme
Antrax	2 – 3 zile	1 – 7 zile
Bruceloza	10 –14 zile	5 – 21 zile
Febra butonoasă	7 zile	5 – 10 zile
Febra Q	14 zile	12 – 30 zile
Leptospiroze	6 – 12 zile	2 – 20 zile
Malaria – Pl. falciparum	10 – 12 zile	2 – 20 zile
Malaria – Pl. vivax	13 – 15 zile	2 – 20 zile
Malaria – Pl malariae	27 – 42 zile	2 – 20 zile
Pesta	2 – 5 zile	1 – 8 zile
Rabia	30 – 60 zile	10 zile – 1 an
Tetanos	5 – 14 zile	1 – > 21 zile
Tuleramia	2 – 6 zile	2 - 15 zile

16.4 EOZINOFILIA – CAUZE (A. Georgescu)

Definiție: peste 300 eozinofile/mmc (număr absolut) la sugar și copil. Valorile normale sunt, procentual, 2–3% (până la 4% la nou–născut).

Multe boli sunt asociate cu eozinofilia (în unele cazuri, cauzele eozinofiliei rămân neelucidate).

Cauze

I. *Boli alergice*: rinita alergică, astmul bronșic, urticaria (acută și recurentă), eczema atopică, boala serului, edemul angioneurotic, reacții de hipersensibilitate la medicamente, febra de fân etc.

În aceste boli eozinofilia nu depășește, în general, 15–20%, dar se poate ajunge, rareori, chiar la 30–35% (NB: simptoamele nu se corelează direct cu gradul eozinofiliei). În general, în reacțiile alergice cronice nivelul eozinofiliei este rareori mai mare de 2 000/mmc, pentru ca în cele acute să se poată ajunge uneori chiar la reacții eozinofilice leucemoide cu peste 20 000 de eozinofile pe mmc.

II. *Boli infecțioase*:

1. *Parazitare* (eozinofilia este o trăsătură proeminentă mai ales a acelora care invadează țesuturile). Nivelul eozinofiliei tinde a fi proporțional cu masivitatea infestării, mai ales cu larve.
   - Visceral larva migranas (*Toxocora canis sau cati*) este cauza principală a hipereozinofiliei la copil, putându–se ajunge la valori de 80–90%;
   - *Trichuris trichiura* (rareori determină o eozinofilie marcată);
   - *Ascaris lumbricoides* (infestările masive cu nematode pot duce la eozinofilie marcată);
   - *Strongyloides* (eozinofilia poate lipsi);
   - *T. echinococcus*;
   - *Ankylostoma duodenalis*;
   - Filariaza (Eozinofilia pulmonară tropicală produsă de infestarea cu *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* sau *Brugia timori*) poate duce până la mai mult de 2 000 eozinofilie/mmc;
   - Trichineloza (*Trichinella spiralis*);
   - Schistosomiaza;
   - Meningita eozinofilică poate fi determinată de o multitudine de agenți parazitari și, mai rar, de forme neobișnuite de infecții virale, bacteriene sau fungice, ori de procese neinfecțioase (scleroza multiplă, malignități, șunt ventriculo–peritoneal);
   - Protozoare: *Giardia lamblia*, amoebiaza, malaria, toxoplasmoza (în giardiază ca și în infestările parazitare intraluminale digestive, ca – de exemplu – oxiuriaza, eozinofilia ete mai rară);

   - Fungi: *Candida, Aspergillus* (aspergiloza bronhopulmonară alergică), *Cryptosporidia, cococidiomicoza* (mai ales în asociere cu eritemul nodos);
   - *Pneumocystis carinii*;
   - Scabia;
   - Infecții neparazitare: scarlatina, tuberculoza (*Mycobacterium tuberculosis* și mycobacterii atipice), bruceloza, histoplasmoza, cistita eozinofilică (etiologie obscură), convalescența unor infecții virale.

III. *Boli maligne*: tumori cerebrale, boala Hodgkin, limfoame nehodgkiniene (ale limfocitelor T), leucemia acută mielogenă, boli mieloprofilative, sarcoidoza ș.a. S–a descris și o leucemie eozinofilică, dar existența ei ca entitate distinctă este controversată.

IV. *Boli digestive*: boli inflamatorii cronice ale intestinului (boala Crohn, colita ulcerativă), gastroenterita eozinofilică, boala precipitinelor la lapte, dializa peritoneală, hepatite cronice.

V. *Stări de imunodeficiență*: sindromul Wiskott – Aldrich (mai ales), sindromul de hiperIgE, reacția grefă contra gazdă (după chimioterapie medulară) sau în episoadele de respingere a grefelor cu organe solide).

VI. *Afecțiuni dermatologice*: pemfigus, dermatita herpetiformă, foliculita nodulară eozinofilică, necroliza epidermică toxică.

VII. *Colagenoze*: periarterita nodoasă, ARJ, sclerodermie, vasculite.

VIII. *Boi pulmonare*: pneumonii de hipersensibilitate, sindromul Loeffler (eozinofilia poate atinge 70% și peste), „sindromul hipereozinofilic" înglobează sindromul Loeffler și fibroza endomiocardică (considerate același proces patologic dar în stadii evolutive diferite).

IX. *Granulomul eozinofilic* și alte forme de histiocitoză.

X. *Alte cauze*:
   - sindromul absenței radiusului, cu trombocitopenie;
   - după iradierea abdomenului;
   - fasciită eozinofilică;
   - sindromul uleiurilor toxice;
   - impactizarea mucoidă hipereozinofilică, granulomatoza bronhocentrică;
   - sindromul eozinofilic cu mialgii (asociat cu L–triptofanul);
   - reticuloendotelioza familială cu eozinofile.

Se cunosc și cazuri de eozinofilie moștenită („sindromul hipereozinofilic idiopatic"). Acest diagnostic se bazează pe prezența a trei criterii:

1. eozinofilie peste 1.500/mmc, persistând cel puțin 6 luni.
2. absența altor cauze și
3. semne și simptoame de afectare viscerală cardiacă (foarte severă), cutanată, hepatică, splenică, gastro–intestinală, cerebrală,

pulmonară (în general, la bolnavii cu eozinofilie marcată pot apărea leziuni viscerale, mai ales cardiace).

N.B. Este de menționat că steroizii provoacă eozinopenie care poate dura până la 6 ore de la doza respectivă.

Bibliografie selectivă

1. BEHRMAN, R.E. et al: Nelson Textbook of Pediatrics. 16th Ed. W.B. Saunders Co. 2000.
2. CIOFU, E.P.; CIOFU, C.: Pediatria – Tratat, Ed. I. Ed Medicală 2001.
3. HAY, W.W. et al: Current Pediatric Diagnosos and Teatment 14th Ed. Lange Medical books, 1999.
4. McMILLAN, J.A. et. al: Oski's Pediatrics 3rd Ed. Lippincot Co. 1999.

16.5. CANULAȚIA INTRAOSOASĂ (CANULAȚIA SINUSURILOR MEDULARE) (M. Craiu)

Uneori accesul intravenos poate fi dificil în situații de urgență. Întârzierea abordului vascular în astfel de cazuri poate compromite șansele de reușită a resuscitării [1, 8]. Alternativa o reprezintă canulația sinusurilor medulare osoase. Abordul intraosos [IO] a fost descris prima dată în 1934 [2] rapid apărând o mare experiență cu această tehnică [6]. IO reprezintă o alternativă sigură pentru administrarea de fluide și medicamente, pe o durată scurtă de timp, într–un plex venos non–colababil, în special la copilul mic, la care accesul intravenos poate fi extrem de laborios; în situații limită accesul IO poate fi efectuat la orice vârstă [3, 18]. Accesul IO poate fi obținut rapid, în 25–200 s, chiar și de către salvatori mai puțin experimentați [9].

Studii recente [9] dovedesc că tehnica de a obține un acces IO este mai ușor de învățat, cu mai puține erori majore și cu o rată de succes mult mai mare decât tehnica pentru denudare de safenă. Acestea sunt motive pentru care accesul IO reprezintă metoda de elecție pentru a putea administra temporar (până la obținerea unui acces venos sigur) a fluidelor și a medicației în urgențele majore, în care întârzierea obținerii accesului vascular ar compromite șansele de supraviețuire: stop cardio–respirator, status epilepticus, șoc decompensat, hipoglicemie severă cu comă etc. [10, 14].

În general orice substanță ce se administrează pe cale iv (pe linie venoasă periferică sau centrală) poate fi dată și IO. În literatură există descrise cazuri de administrare cu succes (fără efecte adverse și cu farmacocinetică similară administrării pe linie venoasă periferică) a multor substanțe: amine vasopresoare, calciu, antibiotice, digitalice, heparină, xilină, atropină, bicarbonat de sodiu, fenitoin, produși de sânge, blocante ale transmiterii neuromusculare, cristaloizi, coloizi [14].

Timpul de atingere a nivelurilor serice eficace este comparativ pe cale IO cu iv, iar nivelurile serice atinse după o unică administrare sunt similare cu cele date de administrarea pe linie venoasă centrală [4]. Pentru a învinge rezistența venelor emisare, ce fac legătura spațiului intramedular cu marea circulație, este necesar ca fluidele și medicamentele să fie administrate sub o oarecare presiune, fie prin injectare cu seringa, ce este montată direct la acul de acces IO, fie cu ajutorul unei pompe de perfuzie (injectomat sau pompă peristaltică).

Pe cale IO se pot obține debite de administrare a fluidelor mult mai mari decât pe calea venelor periferice abordate cu branule fine sau cu ace de tip epiflex, deoarece canulația IO se face într–un „vas" care nu este supus riscului de a se sparge la debite mari. În modele experimentale la animale s-au descris debite de 11-45 ml/minut [5]. Debitul maxim descris la om (adult) este de 2 500 ml/oră [10]. În practica pediatrică aceste debite sunt mai mici; în experiența noastră, valoarea maximă este de 1 l/oră.

Complicații

Modelele experimentale animale pentru studierea canulației IO au demonstrat efectul minim asupra măduvei ca și asupra creșterii ulterioare a osului respectiv [8, 11]. Au fost descrise cazuri de embolie pulmonară microscopică de grăsime sau măduvă hematogenă, dar fără efect clinic [7]. Complicațiile canulării IO au fost citate la mai puțin de 1% din pacienți [14], dar pot fi mai severe decât cele care ar putea să urmeze abordului iv. Au fost descrise: puncție articulară, fractură de tibie, sindrom de compartiment sau necroză cutanată după extravazare, osteomielită [10, 14].

În secția noastră de terapie intensivă, la un număr de câteva zeci de aborduri IO, nu am observat decât un singur caz cu efecte adverse, după acest tip de abord vascular (un copil de 6 ani a făcut osteomielită de tibie la locul de abord, vindecată fără sechele osteoarticulare la șase luni de la internare).

Deși excepțional de rare, aceste complicații pot fi atât de severe, încât abordul IO trebuie limitat doar la pacienți selectați riguros: pacienți cu abord venos imposibil și care se află într–o situație critică, situație ce impune o administrare imediată de fluide și medicamente active.

Accesul IO nu reprezintă un substitut pentru accesul iv la copiii cu capital venos periferic compromis. Acei copii cu boli ce nu amenință viața pot fi duși într–un serviciu de chirurgie pediatrică, pentru denudare sau pentru plasarea unui cateter venos central.

Materiale

Sunt disponibile mai multe tipuri de ace pentru abord IO: ace speciale de abord IO (Cook critical care trocars , trocar Mallarmé) [10] sau ace de puncție medulară de tip Jamishidi [12, 14]. Acele de puncție lombară cu trocar nu sunt recomandate pentru practicanții neexperimentați, pentru că sunt prea lungi și au peretele prea subțire, ele putându–se îndoi.

Ele pot fi folosite cu succes de un practician antrenat, în situații de mare urgență, în care nu există altă alternativă. Acele standard, fără mandren, sau acele de tip fluturaş (epiflex) nu ar trebui folosite pentru că se pot astupa cu os, dar există date de literatură ce confirmă obținerea accesului IO cu astfel de ace [10, 13]. În lipsa oricărei alternative acestea ar putea fi folosite de un medic care stăpânește bine tehnica, urmând a fi ulterior inserției, desfundate cu ajutorul unui jet foarte puternic de ser fiziologic sau cu ajutorul unui ac mai subțire pe post de mandren (ac de tip injectare im, cu diametrul de 0,7 mm). Acest ac subțire va avea lungimea cu cel puțin 5 mm mai mare decât acul „gros" (diametrul minim al acestui ac „gros" va fi 1,2 mm = 18 G).

Orice administrare de medicație intraosoasă trebuie urmată de o spălare cu ser fiziologic, în volum de 2–10 ml, pentru a „împinge" în circulația centrală substanța respectivă. Toate administrările se vor face fie cu un injectomat, fie cu seringa, manual, sub presiune controlată.

Localizare

Abordarea IO se face, de elecție, pe suprafața plată, anteromedială a tibiei, 1–2 cm sub tuberozitatea tibială, la copilul sub 6 ani, deoarece aici există un canal medular foarte larg, iar potențialul traumatic este minim. Mai poate fi făcută şi la nivelul tibiei distale, 1–2 cm deasupra maleolei interne, sau în femurul distal, la 1–2 cm deasupra extremității craniene a rotulei. În principiu, în situații de mare urgență, se poate insera acul de abord IO la orice nivel pe fața antero–internă a tibiei, de preferat către extremitatea cranială la sugar şi supramaleolar la copiii mai mari.

Aceste localizări sunt ideale datorită unor considerente anatomice: 1) la sugar, la care tibia este relativ „îngustă" iar stratul de țesut celular subcutanat relativ abundent şi maschează repere osoase, facem abordul IO lângă tuberozitatea tibială deoarece acea zonă, localizată sub platoul tibial este cea mai lată, fiind cel mai greu de „ratat" în momentul inserției acului; 2) la copilul mare facem abordul cât mai distal cu putință pentru a trece prin cea mai subțire zonă de compactă a tibiei (la nivelul reperului clasic situat la 1–2 cm sub tuberozitatea tibială este atât de groasă compacta, încât un practician începător sau lipsit de forță nu poate introduce acul).

Alte localizări pentru inserția acului de abord IO, în cazuri disperate (de exemplu copii cu fracturi multiple la nivelul tibiei, bilateral), la care nu putem folosi repere clasice: inserția acului în calcaneu, în axul lung al acestuia [15], în osul iliac, pe toată lungimea crestei, în spina scapulei, în claviculă, şi doar la adult, în stern [16].

Tehnica

Dacă este posibil, se va face spălarea mâinilor şi se vor lua măsuri de asepsie. Manevra se face cu mănuşi. Se localizează locul canulării, în funcție de situația practică întâlnită. De obicei se palpează tuberozitatea

tibială, şi se coboară 1–2 cm sub ea (aproximativ o lățime de deget), medial de aceasta, la nivelul axului lung al tibiei, pe fața antero–internă. În acest loc tibia este localizată chiar sub piele. Se apucă cu mâna nondominanta (stânga pentru dreptaci) coapsa, deasupra genunchiului, imobilizând tibia cu policele plasat în axul lung al gambei, iar degetele II–V vor fi plasate, la vedere (nu sub gambă, pentru a nu risca o înțepătură accidentală prin transfixiere) apăsând genunchiul pe suprafața rigidă pe care se face abordul IO.

Piciorul trebuie rotat extern, în semiflexie, pentru a aduce fața antero–medială a tibiei într–un plan paralel cu cel pe care imobilizăm piciorul. Altfel, zona de acces IO este orizontală şi „priveşte" în sus, chiar spre mâna care inseră acul. În acest mod dispare riscul inserției acului între periost şi os, risc ce există în abordarea tibiei lângă creasta tibială, dacă piciorul este imobilizat cu axul lung al tarsului perpendicular pe planul dur de sub copil. În această poziție incorectă tibia (pe secțiune) are aspectul unui „munte" cu cei doi versanți privind oblic (la ~ 60 grade) planul mesei.

Se inseră acul prin piele. Se continuă inserția prin corticala tibiei, orientând acul perpendicular pe axul lung al acesteia sau discret caudal (către haluce), pentru a evita platoul tibial (epifiza şi cartilajul de creştere). Se foloseşte o mişcare blândă, dar fermă, de „sfredelire" (ca la tirbuşon) cu acul menținut fix în acelaşi ax. Nu se fac mişcări de circumducție (deplasarea axului de inserție, cu rotire a acului într–un plan oblic, ce determină spațial un traiect de intrare cu aspect de trunchi de con), pentru că se lărgeşte orificiul de intrare şi creşte riscul extravazării. Se opreşte inserția în momentul în care se percepe o scădere bruscă în rezistența întâmpinată la mişcarea de sfredelire. Această penetrare „în gol" semnifică, de obicei, intrarea în canalul medular. Se desface capacul şi se scoate mandrenul. În acest moment putem aspira pe ac, cu ajutorul unei seringi de 5–10 ml puțină măduvă sau sânge. Manevra de aspirare va fi urmată de o spălare cu soluție salină, pentru a evita înfundarea acului. În unele cazuri manevra de aspirare nu este încununată de succes. În această situație se injectează 3–5 ml ser fiziologic, urmărindu–se rezistența la injectare. Se verifică dacă nu se tumefiază părțile moi, în vecinătatea locului de inserție. Dacă testul injectării cu ser a oferit date normale (serul intră uşor şi părțile moi nu se tumefiază) se va conecta tubulatura de perfuzie a fluidelor, după îndepărtarea completă a aerului şi se porneşte injectomatul. Dacă testul injectării serului pune în evidență aspecte anormale (de exemplu tumefierea părților moi) se scoate acul şi se va repeta procedura la celălalt picior.

Inserția a fost efectuată cu succes, în canalul medular, dacă:

- Se percepe o scădere bruscă a rezistenței la inserție, după penetrarea corticalei osoase.

- Acul rămâne în poziție verticală, fără a fi susținut de mâna celui care face procedura (stă ca „în lemn) după atașarea seringii cu ser fiziologic.
- Dacă se poate aspira măduvă pe ac (nu este obligatoriu, cel puțin 50% din aspirații fiind urmate de lipsa obținerii măduvei, mai ales la pacienții cu deshidratare severă).
- Fluidele curg cu ușurință prin ac, fără să fie semne de infiltrare a țesuturilor moi.

Canularea intraosoasă are doar 3 contraindicații absolute:

- Fractură a oaselor membrului respectiv (actuală sau recentă).
- Maladii osoase cum ar fi: osteogeneza imperfectă, osteopetroza.
- Denudare recentă a marilor vase de la membrul respectiv (safena, femurala).

Procedura poate fi efectuată cu precauții și la acei pacienți care au escoriații, arsuri [17], piodemită în vecinătatea locului de abord. Ulterior se vor infuza intraosos antibiotice cu rol profilactic.

După ce se realizează umplerea patului vascular și după ce se obține un alt acces vascular demn de încredere, se va suprima abordul IO, tot printr–o mișcare de rotație. Se aplică, apăsând ferm, aproximativ 5 minute, la locul de abord IO, o compresă sterilă cu soluție antiseptică. Apoi este pansat steril locul, folosind puțin gelaspon sau trombină uscată, în cazul persistenței sângerării locale. Cu rol profilactic, ulterior se pot aplica creme cu antibiotic, până la detașarea crustei hematice formate la acest nivel. Pansamentul va fi schimbat de cel puțin 3–4 ori/zi în primele 24–48 h pentru a verifica eventualele efecte adverse, în special persistența sângerării și riscul de infecție locală. Riscul infecțios este minim în cazurile în care acul a stat pe loc sub 12 ore. Riscul crește semnificativ dacă abordul IO este păstrat peste 24 ore.

Bibliografie selectivă

1. ROSETTI V.A., THOMPSON B.M. et al.: *Difficulty and delay in intravenous access in pediatric arrests.* Ann Emerg Med 1984; 13: 406.
2. JOSEFSON A.: *A new method of treatment–intraosseus injection.* Acta Med Scand 1934; 81: 550–564.
3. GLAESER PW, HELLMICH TR et al.: *Five year experience in prehospital intraosseous infusions in children and adults.* Ann Emerg Med 1993; 22: 1119–1124.
4. ORLOWSKI JP, POREMBKA DT et al.: *Comparison study of intraosseous, central venous, and peripheral intravenous infusions of emergency drugs*, AJDC 1990; 144: 112–117.
5. HODGE D III, DELGADO–PAREDES C. et al.: *Intraosseous infusion flow rates in hypovolemic „pediatric" dogs.* Ann Emerg Med 1987; 16: 305–307.

6. HEINILD S., SONDERGAARD T. et al.: *Bone marrow infusion in childhood: experiences from a thousand infusions.* J. Pediatr 1947; 30: 400–411.
7. ORLOWSKI J.P., JULIUS C.J. et al.: *The safety of intraosseous infusions: risk of fat and bone marrow emboli to the lungs.* Ann Emerg Med 1989; 18: 1062–1067.
8. MacGREGOR D.F., MacNAB A.J.: *Intraosseous fluids in emergencies*, Pediatrics 1990; 85: 386–387.
9. HUMBBLE M.W., TRIGG D.C.: *Training prehospital personnel in saphenous vein cutdown and adult intraosseous access techniques.* Prehosp Emerg Care 2001; 5(2): 181–9.
10. ORIOT D. et al: *Voie intraosseuse.* Arch Pediatr 1994; 1:684–688.
11. FISER R.T., WALKER W.M. et al: *Tibial length following intraosseous infusion: a prospective, radiographic analysis.* Pediatr Emerg Care 1997; 13(3): 186–8.
12. HALM B., YAMAMOTO L.G.: *Comparing ease of intraosseous needle placement: Jamshidi versus Cook.* Am J Emerg Med 1998; 16(4); 420–421.
13. DAGA S.R., GOSAVI D.V. et al: *Intraosseous acces using butterfly needle.* Trop Doct 1999; 29(3): 142–144.
14. Pediatric Advanced Life Suport – 1997–1999, sub redacția Leon Chameides, Mary Fran Hazinski, cap. 5: Vascular Access, Intraosseous Cannulation (Cannulation of Intramedullary Sinuses), 5/5–5/6.
15. McCARTHY G., BUSS P.: *The calcaneum as site for intraosseous infusion*, J Accid Emerg Med 1998; 15(6): 421.
16. FEENSTRA W.R., HENDERSON J.M., KRAMER G.C.: *Design of an intraosseous infusion system.* Am J Emerg Med 1994; 12(4): 477–484.
17. EVANS R.J., JEWKES F. et al: *Intraosseous infusion – a technique available for intravascular administration of drugs and fluids in the child with burns.* Burns 1995; 21(7): 552–553.
18. LAVIS M., VAGHELA A., TOZER C.: *Adult intraosseous infusion in accident and emergency departments in the UK.* J Accid Emerg Med 2000; 17(1): 29–32.

16.6. REPERE ECOGRAFICE ÎN PEDIATRIE (I.Anca)

Indicațiile ecografiei hepatice:

1. Sindrom de colestază.
2. Hepatomegalie.
3. Dureri în etajul abdominal superior.
4. Stare febrilă prelungită, febră de cauză neprecizată.
5. Septicemii.
6. Boli maligne sistemice (leucemii, limfoame).

7. Diagnosticul tumorilor, metastazelor.
8. Hepatopatii acute sau cronice.
9. HTP.
10. Infecție HIV.
11. Parazitoze.
12. Slenomegalie.
13. Traumatisme abdominale.
14. Puncție hepatică ecoghidată, urmărirea evoluției postpuncție.
15. Urmărire postoperatorie: rezecție de tumori, chiste hidatice; drenajul abceselor; hepatoportoenterostomie.
16. Transplant hepatic.
17. Volumetrie hepatică.

Indicațiile ecografiei sistemului biliar:

1. Colestază.
2. Dureri în etajul superior abdominal.
3. Anemii hemolitice.
4. Pancreatită (diagnostic clinic şi/sau de laborator).
5. Tumori în hipocondrul drept.

Indicațiile ecografiei splenice:

1. Mase palpabile în hipocondrul stâng.
2. Splenomegalie.
3. Septicemii.
4. Hepatopatii cronice.
5. HTP.
6. Infecție HIV.
7. Traumatisme abdominale.
8. Afecțiuni hematologice (anemii hemolitice cronice, limfoame, leucemii, purpură).
9. Situs inversus, ambigus, asociat sau nu cu MCC.
10. Volumetrie splenică.

Indicațiile ecografiei pancreatice:

1. Dureri în etajul superior abdominal.
2. Traumatism închis în etajul superior abdominal.
3. Procese expansive intraabdominale.
4. Pancreatită (dignostic clinic şi/sau de laborator).
5. Fibroza chistică de pancreas.

Indicațiile ecografiei regiunii cervicale:

1. Afecțiuni tiroidiene (guşă, ectopie tiroidiană, hipertiroidism, hipotiroidism).
2. Parotidită.
3. Procese expansive în regiunea gâtului.
4. Afecțiuni ale țesutului limfatic.

Indicațiile ecografiei toracice:

1. Procese expansive în vecinătatea peretelui toracic.
2. Hernie diafragmatică, relaxare diafragmatică.
3. Mase tumorale mediastinale.
4. Plămân opac (revărsate pleurale).
5. Sindroame de imunodeficiență (hipo- sau aplazii timice).

Indicațiile ecografiei cardiace:

1. Suflu sistolic cu caracter patologic.
2. Suflu diastolic.
3. Cianoză de tip central.
4. Cardiomegalie (clinic, EKG, radiologic).
5. Insuficiență cardiacă.
6. Urmărirea copiilor diagnosticați cu MCC, neoperați
7. Urmărirea copiilor cu MCC pre– şi postoperator.
8. Pericardită (suspiciune clinică/radiologică/EKG), urmărirea în evoluție.
9. Endocardită (suspiciune clinică şi bacteriologică), urmărirea evoluției vegetațiilor.
10. Miocardită (suspiciune clinică/radiologică/EKG).
11. RAA (cu suspiciune de cardită).
12. Antecedente familiale de cardiomiopatie hipertrofică.
13. Screeningul afectării cardiace în boli de sistem.
14. Tulburări de ritm şi de conducere.
15. Efecte secundare toxice cardiace ale unor substanțe medicamentoase/chimice.

Indicațiile ecografiei transfontanelare:

1. Diagnosticul hidrocefaliei.
2. Diagnosticul hemoragiilor intracraniene (HIC) la nou–născut şi sugar, sugerat de:
   - suferință perinatală;
   - prematuritate (sub 1 500 g, sub 34 săptămâni);
   - tulburări hemodinamice perinatale;
   - tulburări de coagulare perinatale;
   - manifestări neurologice (convulsii).
3. Urmărirea evoluției HIC.
4. Traumatism cranian, pentru evidențierea deplasării structurilor față de linia mediană (utilitate mică în hematoame superficiale).
5. Diagnosticul malformațiilor cerebrale.
6. Tumori cerebrale (se completează cu CT, CT cu contrast, RMN, angiografie).
7. Manifestări neurologice (convulsii, deficite motorii).

Indicațiile ecografiei tractului digestiv:

1. Dureri abdominale de etiologie neprecizată.
2. Abdomen acut, ileus.
3. Vărsături de cauză neprecizată (hipertrofie de pilor, atrezii intestinale sau anale, reflux gastroesofagian).

4. Febră de cauză neprecizată (abces?).
5. Mase abdominale palpabile.
6. Tulburări de creştere.
7. Tulburări de apetit.
8. Traumatisme abdominale închise.

Indicaţiile ecografiei renale:

1. Simptome:

- Dureri abdominale.
- Febră de cauze neprecizate.
- Hematurie.
- Tumori în flanc.
- Tulburări de creştere.
- HTA (Doppler).
- Tulburări micţionale.

2. Afecţiuni:

- ITU
- Enurezis.
- Sindroame dismorfice (anomalii de pavilion auricular, atrezie anală, malformaţie cardiacă, mameloane supranumerare).
- Afecţiuni familiale renale.
- Malformaţii urogenitale.
- Tumori cu compresia ureterului (inclusiv afecţiuni digestive inflamatorii ce determină stricturarea ureterului).
- Monitorizarea pre– şi postoperatorie pentru tumori renale sau de vezică urinară.
- Nefrolitiază.
- Traumatisme abdominale.

Indicaţiile ecografiei suprarenalelor:

1. Asfixie neonatală.
2. Tumoră abdominală în loja suprarenaliană.
3. HTA.
4. Intersexualitate, tulburări hormonale.

Indicaţiile ecografiei spaţiului retroperitoneal:

1. Dureri abdominale.
2. Febră de cauză neprecizată.
3. Tumori abdominale şi afecţiuni ale ţesutului limfatic.
4. Anomalii ale coloanei vertebrale.

Indicaţiile ecografiei pelvine:

1. Feminine

- Tumori hipogastrice.
- Pubertate precoce/tardivă.
- Amenoree.
- Semne de virilizare sau masculinizare.
- Corpi străini intravaginali.
- Sarcină.

- Malformaţii ale organelor genitale externe.
- Malformaţii renale.
- Abdomen acut.
- Infiltraţii ovariene în cadrul leucemiilor.

2. Masculine:

- Ectopie testiculară.
- Hidrocel.
- Torsiune testiculară.
- Suspiciune de tumoră testiculară (diagnostic diferenţial între localizarea testiculară şi paratesticulară).
- Epididimită şi/sau orhită.
- Ruptură de testicul în caz de traumatism scrotal.
- Varicocel (şi Doppler).

16.7. PARTICULARITĂŢI DE ÎNGRIJIRE A COPILULUI CU NEVOI SPECIALE (Dana Craiu, Iustina Stan)

Bolile au consecinţe pe 3 planuri independente: morfofuncţional (deficienţa), în plan acţional (incapacitatea) şi social (handicapul sau dezavantajul). *Deficienţa* reprezintă leziunile anatomice, funcţionale sau psihologice (afectarea directă prin boală). *Incapacitatea* este o consecinţă a deficienţei–lipsa capacităţii de a efectua activităţile directe, concrete. *Handicapul* exprimă acele dificultăţi ale persoanei cu o anumită deficienţă/ incapacitate, în efortul de a se integra social ca urmare a obstacolelor venite din partea comunităţii.

Handicapul la copil poate fi datorat unei mari varietăţi de boli care îi limitează activitatea motorie sau îi influenţează dezvoltarea normală fizică, neurologică şi psihică. Cele mai des întâlnite handicapuri sunt: retard mental, retard motor, tulburări senzoriale, de învăţare, de limbaj, de comunicare, malformaţii care necesită îngrijiri speciale (pentru asigurarea funcţiilor normale – igienă, alimentaţie, deplasare). Handicapul sever se întâlneşte cu o frecvenţă de 14/1000 în populaţia generală, ca frecvenţa la numărul total de copii cu handicap – deficienţa mintală profundă şi severă – 21%din cazuri, afecţiuni motorii – 19% din cazuri, epilepsie – 18%, tulburări senzoriale – 17% (cecitate 2,4%; hipoacuzii 4,8%; surditate 5,5%), handicap multiplu – 42% (ex: retard mintal sever + retard motor + epilepsie + tulburări de comportament) (2). Copilul cu deficienţe trebuie integrat în societate în limita posibilităţilor, în scopul maximei dezvoltări a abilităţilor fiecărui copil în parte, acest deziderat putând fi atins numai în condiţiile unei colaborări între părinţi, asistenta medicală, asistenta socială şi facilităţi educaţionale. Medicul care îngrijeşte un copil cu handicap se confruntă cu probleme medicale complexe la care se adaugă de cele mai multe ori şi dificultăţi de relaţionare cu

părinții care adesea au reacții emoționale puternice (chiar și negative). Acesta trebuie să cunoască și să explice familiei limitele de recuperare pentru a elimina falsele așteptări și să propună obiective realiste, pentru ca părinții să accepte realitatea beneficiilor mici și obținute cu eforturi mari și repetate.

Familia copilului deficient parcurge mai multe etape (șoc, negare, învinovățire, disperare, acceptare aparentă, acceptare reală) pe care orice medic trebuie să le cunoască și să le înțeleagă pentru a ajuta aparținătorii să atingă cât mai rapid etapa de acceptare reală, singura în care familia va fi capabilă să participe, să lupte alături de echipa medicală pentru a obține ameliorarea condiției pacientului.

Îngrijirea copilului cu deficiență necesită înainte de toate diagnosticul corect al afecțiunii de bază care a dus la prezența handicapului, evaluarea impactului pe care îl are handicapul respectiv asupra dezvoltării sale generale (exemplul cel mai des întâlnit: un nou–născut cu suferință neurologică severă care va dezvolta tetrapareză spastică, epilepsie, și care prezintă și dificultăți de alimentare prin incoordonare orofaringiană, necesitând gavaj pe o lungă perioadă de timp).

Un diagnostic corect are la bază:

1. Anamneza: **antecedente personale**: suferință neonatală, infecții la mamă în timpul sarcinii, antecedente de meningită, encefalită, traumatism cranian; momentul apariției tulburărilor, regresia psihomotorie, stagnarea achizițiilor; **antecedente heredocolaterale**: cazuri identice în familie, particularități morfologice, consanguinitate.

2. Examen fizic: evaluare completă clinică (dismorfism facial, malformații asociate ale membrelor, tegumente – pete café–au–lait, nevi, angioame; hepatosplenomegalie; sufluri cardiace; examen neurologic (perimetrul cranian, nervi cranieni, tonus, deficit motor, evaluarea senzoriului, reflexe patologice etc.); evaluarea comportamentului.

3. Examinări complementare:

- consult neuropediatrie, psihiatrie, evaluare psihologică, evaluare fiziokinetoterapeut;
- computer tomografie, RMN (pentru diagnostic în caz de hidrocefalie, tumori, neuroectodermoze, leucodistrofii). Ulterior, dacă este necesar, arteriografii, scintigrafii;
- investigații radiologice și ultrasonografice pentru evidențierea posibilelor malformații asociate;
- electroencefalogramă – esențială în epilepsie;
- investigații hematologice, biochimice, enzimatice – pentru bilanțul general și boli de metabolism;
- examen oftalmologic complet;
- examen ORL cu audiogramă;
- cariotip și investigații genetice – pornind de la o suspiciune clinică (existența unor criterii de încadrare într–un sindrom genetic).

Anumite investigații complementare (RMN, scintigrafii, investigații enzimatice, cariotip) se efectuează numai în cazuri selecționate, în care diagnosticul este dificil de precizat după efectuarea investigațiilor uzuale. Cel mai frecvent caz întâlnit în practica pediatrică este copilul cu retard mental și retard motor care poate prezenta anumite particularități care duc la o frevență mai mare a unor boli și la necesitatea unor îngrijiri speciale. (Pentru clasificare și diagnostic vezi cap. Întârziere mintala și Paraliziile cerebrale). În cazul diagnosticului de retard mental atragem atenția asupra necesității excluderii deficiențelor senzoriale, lipsei de stimulare (copil neglijat, instituționalizare) care adesea duc la încadrarea copilului într–un grad mai mare de retard decât cel real.

Particularități de îngrijire/tratament (vezi tabelul alăturat)

Îngrijirea acestor copii ar trebui asigurată de o echipă de intervenție interdisciplinară care să includă pediatru, neuropediatru, psihiatru, medic de familie, logoped, fiziokinetoterapeut, dietetician, educatori etc., între care să existe o cooperare interactivă (schimb permanent de informații, cunoștințe, opinii), permițând o abordare holistică a cazului.

Pe lângă tratamentul patologiei pediatrice asociate, aceşti copii necesită adesea dietă specială (corelarea alimentație–grad de dezvoltare neuromotorie, conținut – hiperproteică/hipercalorică/suplimentare vitaminică etc.), tratament al afecțiunilor neurologice și psihiatrice ascociate (epilepsie, tulburări de comportament și emoționale: mișcări stereotipe, masturbare, ticurile, pica, encoprezis, enuresis, tulburări de limbaj: expresiv, receptiv etc.); program complex de fiziokinetoterapie precoce.

Un aspect deosebit la copilul cu handicap îl reprezintă tulburările pervasive de dezvoltare (de tipul autism infantil, sindrom Rett, sindrom Aperger) și tulburările emoționale și de conduită cu debut în copilărie (cel mai frecvent întâlnit – sindrom hiperchinetic cu deficit de atenție). De cele mai multe ori, mai ales în cazul autismului, diagnosticul se pune cu dificultate și din pacate relativ târziu, rezultatele terapeutice ulterioare fiind dependente de diagnosticul precoce. Din punct de vedere terapeutic mari probleme ridică asigurarea echilibrului între terapia medicamentoasă, terapia ocupațională, psihoterapie prin varia metode (sistem ABA, meloterapie, terapia prin imagini etc.). De asemena aceşti copii necesită fie încadrare în sistem educațional special, fie o colaborare deosebită din partea sistemului educațional normal. Dacă părinții doresc, se poate încerca orice fel de tarapie cu condiția ca aceasta să se aplice după o metodă recunoscută de specialişti și copilul să nu prezinte contraindicații pentru acea terapie.

O atenție deosebită trebuie acordată familiei în care există un copil cu handicap permanent. Acestora li se va explica (cu termeni adaptați înțelegerii fiecăruia) stadiul actual al copilului, prezentarea unui program de recuperare realist, fără a oferi false speranțe dar și fără a

Particularități anatomo-funcționale	Efect	Tratament
Incoordonare velo-palatină Incoordonare oro-faringiană	Aspirații repetate, episoade de tip asfixie asfixie, pneumpneumonii de aspirație, wheezing recurent, dificultăți de alimentație cu hipotrofie secundară	Poziționare în timpul alimentației și postprandial în scăunele speciale, hamace speciale, în cazuri grave gavaj, ulterior gastrostomă În caz de wheezing recurent- Atrovent, bronhodilatatoare
Laringomalacia și traheomalacie	În formele severe, dispnee severă care face imposibilă alimentația, hipotrofie ponderală	În cele mai multe fără terapie specifică Cazuri severe- gavaj, intubație nazotraheală, traheostomie
Bronhoplegie	Pneumonii recurente, bronhopneumonie	Tapotaj toracic, drenaj postural, încurajarea tusei
Reflux gastro-esofagian	Wheezing recurent, crize de apnee, episoade de deshidratare, HDS prin esofagita de reflux, hipotrofie ponderală	Dieta (mese mici și repetate, creșterea consistenței alimentației, prokinetice, inhibitori de pompă de protoni, poziție la 45° (discutabil)
Constipație	Fenomene de tip ocluziv, cronică + de lungă durată → modificări dilatative colon, episoade de vărsături și SDA	Alimentație bogată în fibre, aport de lichide crescut Laxative (de tipul Lactuloză - nu de lungă durată, preparate pe bază de extracte de senna)
Vezică neurogenă	Incontinență urinară, ITU repetate, RVU	Anticolinergice(oxybutynin), profilaxia ITU, chirurgical- corecția RVU, cateterizare vezicală intermitentă, implant de sfincter vezical artificial
Malpoziți dentare, Hipertrofie gingivală	Abcese dentare	Igienă locală riguroasă - efectuată de îngrijitor (la nevoie) tratament ortodontic, tratament stomatologic
Tulburări trofice	Predispoziția la escare, Micoze, Intertrigo Piodermite, Candidoze	Schimbarea frecventă a poziției la cei imobilizați, utilizarea sistemelor de protecție de tip colaci, igienă riguroasă, tratament prompt la primele semne de escară (antiseptice, pudre cicatrizante de tip Debrisan etc.), antifungice, antibiotice local

încuraja abandonul. Părinții trebuie să primească explicații și recomandări simple, în special despre îngrijirea la domiciliu, recomandări pentru un eventual consult genetic. În multe cazuri după stabilirea diagnosticului de handicap al copilului, părinții au ei înșiși nevoie de susținere psihologică.

Bibliografie selectivă

1. JOHN B. BARTRAM – *Care of the Child with Permanent Handicap*, Nelson Text Book of Pediatric, Bechrman and Vaughan, Thirteen Edition,1987, p 107–109.
2. DANIEL MARCELLI – *Tratat de psihopatologia copilului*, Editura Fundatiei Generația, 2003, p 261–285.
3. ZEANAH C. – *Handbook of Infant Mental Health*, Guilford Press, New York, London, 1993, p 146–156.

16.8. SEDAREA ȘI ANALGEZIA PROCEDURALĂ ÎN PEDIATRIE (Tatiana Ciomârtan)

Pacienții de vârstă pediatrică necesită deseori practicarea unor proceduri – în unitatea de terapie intensivă sau în afara ei. Pentru realizarea acestora în condiții de siguranță și confort sunt necesare sedare, analgezie și, în anumite cazuri, anestezie.

Proceduri realizate în afara unei săli de operație:

- în secția de primiri urgențe sau de terapie intensivă:
  - puncția lombară;
  - puncția ventriculară;
  - toracocenteza;
  - drenajul pleural;
  - intubația oro– sau nazotraheală;
  - aspirația traheală;
  - puncții biopsii – hepatice, renale, osoase etc.;
  - abord intraosos;
  - cateterizarea vezicii urinare;
  - inserția de catetere – arteriale sau venoase centrale în venă de calibru mare;
  - inserția periferică a unui cateter venos central – realizată în special la nou–născuți;
  - schimbarea de pansamente care presupun manevre dureroase (chirurgie, ortopedie etc.);
  - echografie – cardiacă, transfontanelară etc. – la nou–născuți și sugari;
  - fotocoagulare laser (pentru retinopatia de prematuritate);

- proceduri stomatologice.
- în afara secțiilor de primiri urgențe sau de terapie intensivă:
  - inserția de catetere – arteriale sau venoase pentru cateterism cardiovascular;
  - tomografie computerizată;
  - rezonanță magnetică nucleară;
  - potențiale vizuale evocate.

În cele ce urmează se vor aborda medicamentele utilizate pentru proceduri realizate în afara unei săli de operație, folosite de către specialiștii în medicina de urgență sau terapie intensivă. Alegerea unuia sau a altuia depinde de tipul procedurii, durata acesteia și de particularitățile de vârstă și fiziopatologice ale pacientului, precum și de experiența personală a medicului, care trebuie să aibă experiență în domeniu.

Atunci când se utilizează medicamente cu reacții adverse semnificative este necesar să se respecte cu rigurozitate posologia și, la nevoie, să se ia măsurile de precauție necesare pentru tratarea promptă a acestor incidente [1, 2, 3, 4, 5].

Cele mai importante reacții adverse sunt cele cardio–respiratorii: tulburări de ritm respirator până la apnee, laringospasm, tulburări de ritm cardiac – bradicardie, aritmii ventriculare, convulsii etc. [6, 7, 8, 9]. De aceea se impune ca, înainte de a începe administrarea medicației sedative/analgezice/anestezice, să se asigure existența mijloacelor de monitorizare și resuscitare cardio–respiratorie și a antidoturilor medicamentelor ce urmează a fi utilizate – în timpul realizării procedurii și ulterior, până la remiterea efectelor medicației administrate.

Se consideră că există un continuum de la sedare, la sedarea profundă și până la anestezia generală.

Anxióliza = înlăturarea anxietății, fără alterarea stării de conștiență.

Amnezia = pierderea memoriei cu privire la un anumit eveniment sau o perioadă.

Sedarea

– *ușoară* (conștientă = anxiolizică) = copilul respiră spontan, tolerează, sub analgezie corespunzătoare, o procedură dureroasă, dar își păstrează reflexele de protecție a căilor respiratorii și răspunde la comenzi.

– *moderată* = copilul răspunde adecvat la stimuli verbali izolați sau asociați cu stimulare tactilă ușoară; respiră spontan și funcția cardiovasculară este păstrată.

– *profundă* = spre deosebire de precedenta, nu răspunde decât la stimuli dureroși, reflexele de protecție a căilor respiratorii sunt diminuate, poate necesita suport ventilator.

Anestezia = copilul nu respiră spontan, necesită ventilație asistată. La dispariția răspunsului la stimuli senzoriali și dureroși se adaugă pierderea reflexelor de protecție a căilor repiratorii.

Medicamente utilizate în sedare și analgezie în pediatrie [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]

Medicament	Anxioliză	Sedare	Analgezie	Amnezie	Posologie mg/kg/doză	Instalarea efectului (min)	Durata efectului	Observații	Reacții adverse	Antidot
Cloralhidrat	+	+	-	-	p.o., i.r. 40 – 100	10 - 20	4 – 8 ore	poate exacerba hiperbilirubinemia la nou-născuți	Depresie respiratorie, bradicardie, hipotensiune arterială, agitație paradoxală – mai ales la cei cu suferință neurologică, iritație gastrică.	
Diazepam	+	+	-	+	0,2 – 0,3	1 – 3	4 – 8 ore	Nu este recomandat la nou-născuți	Depresie respiratorie	Flumazenil
Midazolam	+	+	-	+	i.v., i.m. 0,05 – 0,1 în 2 min, PEV 0,05 – 0,1 – 0,2 mg/kg/h	1 – 5	1 – 2 ore	narcoticele și macrolidele îi potențează efectul, teofilina le reduce.	Agitație paradoxală, nu se folosește pentru măsurarea presiunii intraoculare, CI în glaucom cu unghi închis	Flumazenil
Lorazepam	+	+	-	+	i. v. 0,05 – 0,1 mcg/kg, PEV 0,03 – 0,1 mg/kg/h lent în 1 – 5 min	15 – 30	4 – 12 ore	CI în insuficiența hepatică și renală.	Depresie respiratorie, mioclonii.	Flumazenil
Fentanyl	+	+	+	+	lent i. v. 0,5 – 1 mcg/kg PEV 0,5 – 2 mcg/kg/h	imediat	30 – 120 min	produce dependență; se reduce doza dacă este utilizat în combinație cu Midazolam	Depresie respiratorie, rigiditate a cutiei toracice, stop cardiac	Naloxon
Morfină	+	+	+	+	i.v., i.m., i.r., s.c., epidural 0,05 – 0,1 – 0,2 PEV 0,03 mg/kg/h	1 - 5	30 – 180 min	produce dependență	Hipotensiune, depresie respiratorie, constipație, retenție de urină, convulsii (rar la nou-născuți)	Naloxon
Ketamină	+ (la doze mici)	+	++	+	i.m., i.v., intranazal, p.o., i.r. doza inițială 1mg/kg, se poate repeta la 0,5–1mg/kg la 10 min interval	< 5 min	45 – 90 min	repaus digestiv 3 ore preadministrare; necesită premedicație cu atropină (0,01 mg/kg – doza minimă 0,1 mg)	Hipersalivație; halucinații – mai frecvente la copii > 15 ani; crește presiunea intracraniană – de evitat în traumatisme craniene majore; laringospasm	

							la doze mai mari produce disociere cognitivo-corporală; reflexele de protecție a căilor respiratorii superioare sunt păstrate; până la recuperare limitați stimulii externi pentru a reduce riscul unor senzații neplăcute.	nu este recomandată la vârste < 3 luni; crește markerii de porfirie, HTA la pacienții hipertiroidieni sau care primesc hormoni tiroidieni; agitația ocazionată de remiterea efectului poate fi prevenită cu Midazolam sau Prometazină administrate în prealabil;
Lidocaină	-	-	+	-	i.v., 1 mg/kg/doză, max 4 doze/zi)	3	0,5 – 2 ore	Folosită local pentru puncții, endoscopii. Utilă și pentru durerea ocazionată de aspirația traheală la copiii cu hipertensiune intracraniană. Absorbția este rapidă din arborele traheobronșic.	Aritmie – bloc A-V, hipotensiune arterială, chiar stop cardiac; depresie respiratorie, tulburări vizuale, tremurături musculare, convulsii.
Lidocaină + Prilocaina (EMLA)	-	-	+	-	aplicat pe tegument 1 g la nou-născuți, 2 g la sugari, 5 – 10 g la copii	30	30 – 60 min	Nu se recomandă aplicare > 1 oră.	paloare sau eritem local, rar pete ii. CI la cei cu methemoglobinemie, deficit de G6PD.
Proparacaină	-	-	+	-	în sacul conj. 1 – 2 picături (la nevoie repetat de 3 – 4 ori la câte 5 min interval)	30 sec	15 min		opacifierea corneei – tranzitorie sau permanentă după utilizare îndelungată, iritație locală, keratită.
Sucroză	-	-	+	-	p.o. sol 30% 1 - 2 ml/doză la nou-născut, 2 - 3 ml la sugar	30 – 60 sec	5 – 10 min		

CI = contraindicații
Antidoturile au efecte de scurtă durată, ceea ce face necesară repetarea dozelor.
Flumazenilul nu are efect asupra opiaceelor, așa cum Naloxonul nu are efect asupra benzodiazepinelor.
Flumazenil – 0,1 mg/doză, se poate repeta dacă nu răspunde în 30 – 60 secunde
Naloxon – 0,1 mg/kg/doză, se poate repeta dacă nu răspunde în 2 – 3 min.

Medicamente utilizate:

1. Sedative
   a. Cloralhidrat [10, 11, 12]
   b. Diazepam [10, 12]
   c. Midazolam [10, 11, 12]
   d. Morfina [10, 11, 12]
2. Analgezice – locale şi generale
   a. Fentanyl [10, 11, 12]
   b. Morfina [10, 11, 12]
   c. Sucroza [13]
3. Anestezice
   a. Administrate pe cale sistemică
      – Ketamina [10, 11, 12, 14]
   b. Locale
      – Lidocaina [10, 11, 12, 15]
      – EMLA = Lidocaină + Prilocaină [10, 11, 12]
      – Proparacaina (Alcaine) [10, 12, 16]

Bibliografie selectivă

1. Committee on Drugs. *Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures*. Pediatrics 1992; 89:1110–5.
2. Committee on Fetus and Newborn. Committee on Drugs – *Prevention and Management of Pain and Stress in the Neonate*. Pediatrics 2000; 105:454–461.
3. American Society of Anesthesiologists (2001). *Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non–Anesthesiologists.* Anesthesiology 2002; 96: 1004–1017.
4. CONRAD SA – *Sedation.* eMedicine Journal, December 11 2001, Volume 2, Number 12.
5. BURG J – *Pediatrics, Sedation.* eMedicine Journal, January 14 2002, Volume 3, Number 1.
6. COTE CJ, NOTTERMAN DA, KARL HW, WEINBERG JA, MCCLOSKEY C – *Adverse Sedation Events in Pediatrics: A Critical Incident Analysis of Contributing Factors.* Pediatrics; 105: 805–14.
7. KRAUSS B, GREEN SM – *Sedation and analgesia for procedures in children*. NEJM 2000; 342:938–45.
8. BERDE CB, SETHNA NF – *Analgesics for the treatment of pain in children*. NEJM 2002:347: 1094–103.
9. *** Pediatric Pain Management. http://www–medlib.med.utah.edu/pain_center/education/outlines/ped_pain.html
10. TAKETOMO CK, HODDING JH, KRAUS DM – *Pediatric Dosage Handbook* ed 10, 2003: p 252–4, 369–72, 761–5, 695–7, 479–83, 778–83, 638–9, 671 – 4, 675 – 7, 946 – 7.

11. YOUNG TE, MANGUM BO. *Neofax*. Ed 15, 2002: p 123, 128, 124 – 5, 132 – 3, 112 – 3, 180.
12. GUNN VL, NECHYBA C – *The Harriet Lane Handbook* ed 16, 2002: p 633 – 4, 658 – 60, 761, 741 – 2, 689, 764 – 5, 727 – 8, 734 – 5, 893 –5.
13. STEVENS B, YAMADA J, OHLSSON A – *Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures.* The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3, 2004 Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
14. LI J – Ketamine – *Emergency applications*. eMedicine Journal, July 6 2001, Volume 2, Number 7.
15. *** Xylocaine→ viscous 2%. http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs.html
16. *** Proparacaine. http://www.rxlist.com/cgi/generic2/propara.htm.

16.9. VALORI NORMALE ALE UNOR INVESTIGAȚII DE LABORATOR (A. Georgescu)

PREFIXUL FACTORILOR ZECIMALI

Prefix	Simbol	Factor
MEGA	M	10^6
KILO	k	10^3
HECTO	h	10^2
DECA	da	10^1
DECI	d	10^{-1}
CENTI	c	10^{-2}
MILI	m	10^{-3}
MICRO	μ	10^{-6}
NANO	n	10^{-9}
PICO	p	10^{-12}
FEMTO	f	10^{-15}

- Formula pentru calcularea suprafeței corporale (S.C.)

$$\text{Formula MOSTELLER: S.C. } (m^2) = \sqrt{\frac{\text{TALIA (cm) x GREUTATEA (kg)}}{3600}}$$

- **Valori sanguine normale determinate în:**
  - S.I. = sânge integral
  - P. = plasmă
  - S. = ser
  - E. = eritrocite

- Acetona (P, S): metoda
  - semicantitativă: negativă (sub 3 mg/dl);
  - cantitativă: 0,3–2,0 mg/dL
- Acid uric (P, S):
  - 0–14 ani: 2–7 mg/dL (119–416 μmol/L).
  - peste 14 ani:
    - băieți: 3–8 mg/dL (178–476 μmol/L)
    - fete: aceleaşi valori de la 0–14 ani.
- Acizi graşi „liberi" (P):
  - nou–născut: 435–1375 μEq/L
  - 4 luni-10 ani: după 14 ore de „post": 500–900 μEq/L
  - după 19 ore de „post": 730–1200 μEq/L
- Alanin – aminotransferaza (ALT, ALAT, SGPT, GPT) (S) la 37°C:
  - nou–născuți (1–3 zile): 1–25 ui/L.
  - adulți – bărbați: 7–46 ui/L
    – femei: 7–35 ui/L
- Aldolaza (S): – 10–24 luni: 3,4–11,8 u/L
  – 2–16 ani: 1,2–8,8 u/L
- Alfa–1 antitripsina (antiprotează) (S):
  - 1–3 luni: 127–404 mg/dL
  - 3–12 luni: 145–362 mg/dL
  - 1–2 ani: 160–382 mg/dL
  - 2–15 ani: 148–394 mg/dL
- Amilaze (S): metoda care foloseşte ca substrat kinetic: maltotetroza.
  - nou–născut: nedetectabile
  - 2–12 luni: valorile cresc lent până la cele ale adultului.
  - adult: 28–108 ui/L (la 37°C).
- Amoniac (P):
  - 0–60 μg/dL (0–35 μmol/L). NB: sunt necesare precauții speciale la recoltarea sângelui!
  - la nou–născut: 90–150 μg/dL (53–88 μmol/L), valorile fiind mai mari la prematuri şi la nou–născutul icteric.
- Apa (SI, S, E):
  - sânge integral: 79–81 g/dL.
  - ser: 91–92 g/dL
  - eritrocite: 64–65 g/dL
- ASLO (Antistreptolizina O) (S): limita superioară a titrului:
  - 2–5 ani: 120–160 u Todd
  - 6–9 ani: 240 u Todd
  - 10–12 ani: 333 u Todd.
- Aspartat – aminotransferaza (AST, ASAT, SGOT, GOT) (S)
  - nou–născut (ziua 1–3): 16–74 ui (la 37°C)
  - adult: – bărbați: 8–46 ui (la 37°C)
    – femei: 7–34 ui (la 37°C)

- Bicarbonatul actual (P) calculat pe baza pH-ului şi a $PaCO_2$.
  - nou-născut: 17,2–23,6 mmol/L
  - 2 luni–2 ani: 19–24 mmol/L
  - 2–6 ani: 18–25 mmol/L
  - adulţi: – bărbaţi: 20,1 – 28,9 mmol/L
    – femei: 18,4–28,8 mmol/L
- Bilirubina (S):

Totală: – nou-născut (mg/dL)	prematur	termen
– cordon:	< 2,0	< 2,0
– 0–1 zile:	< 8,0	< 6,0
– 1–2 zile:	< 12,0	< 8,0
– 2–5 zile:	< 16,0	< 12,0
– peste 5 zile:	< 20,0	< 10,0

– după vârsta de o lună: 0,1–1,0 mg/dL (2–17 μmol/L)

B. directă (conjugată): 0–0,3 mg/dL (0–5 μmol/L)

B. indirectă (neconjugată): 0,1–0,7 mg/dL (2–12 μmol/L)

- Calcitonina (S, P): – bărbaţi: 3–26 pg/mL (0,8–7,2 pmol/L)
  – femei: 2–17 pg/mL (0,6–4,7 pmol/L)
- Calciu – total (S):
  - nou-născut – prematur (0–7 zile) 3,5–4,5 mEq/L (68–92 mg/L sau 1,7–2,3 mmol/L)
  - la termen (0–7 zile) 4–5 mEq/L (80–100 mg/L sau 2–2,5 mmol/L)
  - după prima săptămână de viaţă; 4,4–5,3 mEq/L (88–108 mg/L sau 2,2–2,7 mmol/L)
  - ionizat (P): – 0–14 zile; 1,1–1,6 mmol/L
    – 2 luni – 18 ani: 1,2–1,4 mmol/L
- Carboxihemoglobina (Hb CO) (S.I.): 0,1–0,3 mg/dL
- Carnitina (P): determinată prin metoda enzimatică radioizotopică (valori în mmol/L).

Vârsta	Carnitina totală	Carnitina liberă (CL)	Acil-Carnitina (AC)	Raport AC/CL
1 zi	23,2–67,9	11,5–36,0	7,0–36,6	0,37–1,68
2–7 zile	17,4–40,6	10,1–21,0	2,9–23,8	0,15–1,44
8–28 zile	18,5–58,7	12,3–46,2	4,1–14,5	0,11–0,65
1–12 luni	38,1–68,0	26,9–49,0	7,4–19,0	0,23–0,50
1–6 ani	34,6–83,6	24,3–62,5	4,0–28,3	0,11–0,83
6–10 ani	27,8–82,9	21,7–66,4	3,1–32,1	0,08–0,87
10–17 ani	33,7–77,0	21,6–64,5	3,7–29,2	0,09–0,88
22–60 ani	33,8–77,5	25,4–54,1	5,4–30,1	0,11–0,78

- Catecholamine fracţionate (P) valori în pg/mL (respectiv pmol/L).
  - Norepinefrina – poziţie culcată: 100–400 (591–2364)
    – poziţie verticală: 300–900 (1773–5320)
  - Epinefrina: – poziţie culcată: sub 70 (sub 382)
    – poziţie verticală: sub 100 (sub 546)
  - Dopamina (fără modificări cu poziţia): sub 30 (sub 196)
- Ceruloplasmina (S, P): 21–43 mg/dL (1,3–2,7 μmol/L)
- Clorul (S, P):– nou-născut:
  – prematur: 95–110 mmol/L
  – la termen: 96–116 mmol/L
  – copil: 98–105 mmol/L
  – adult: 98–108 mmol/L
- CO_2 total (S, P): – sângele cordonal: 15–20,2 mmol/L
  – copil: 18–27 mmol/L
  – adult: 24–35 mmol/L
- Coeficientul (De) Rittis: GOT (AST)/GTP (ALT): 1
- Colesterol total (S, P): valori în mg/dL (respectiv mmol/L).
  – 1–3 ani: 45–182 (1,15–4,70)
  – 4–5 ani: 109–189 (2,80–4,80)

	BĂIEŢI	FETE
6–7 ani:	115–197 (2,97–5,09)	126–199 (3,25–5,14)
8–9 ani:	112–199 (2,89–5,14)	124–208 (3,20–5,37)
10–11 ani:	108–220 (2,79–5,68)	115–208 (2,97–5,37)
12–13 ani:	117–202 (3,02–5,21)	114–207 (2,94–5,34)
14–15 ani:	103–207 (2,66–5,74)	102–208 (2,63–5,37)
16–17 ani:	107–198 (2,76–5,11)	106–213 (2,73–5,50)

- Complementul seric (S): – C3: 96 – 195 mg/dL
  – C4: 15–20 mg/dL
- Cortizol (S, P):
  - dimineaţa (orele 8,00 a.m.): 5–25 μg/dL (0,14–0,68 μmol/L)
  - seara: 5–15 μg/dL (0,14–0,41 μmol/L)
- Creatina (S, P): 0,2–0,8 mg/dL (15,2–61 mmol/L)
- Creatinkinaza (S, P). Valorile sunt la o T° de 37°C.
  - nou-născut (1–3 zile): 40–174 ui/L
  - adulţi: – bărbaţi: 30–210 ui/L
    – femei: 20–128 ui/L
- Creatinina (S, P): valori în mg/dL (respectiv în μmol/L)
  - nou-născut (1–3 zile): 0,2–1,0 (17,7–88,4). Valorile pot fi mai ridicate la prematuri.

	BĂIEȚI	FETE
1 an	0,2–0,6 (17,7–53,0)	0,2–0,5 (17,7–44,2)
2–3 ani	0,2–0,7 (17,7–61,9)	0,3–0,6 (26,5–53,0)
4–7 ani	0,2–0,8 (17,7–70,7)	0,2–0,7 (17,7–61,9)
8–10 ani	0,3–0,9 (26,5–79,6)	0,3–0,8 (26,5–70,7)
11–12 ani	0,3–1,0 (26,5–88,4)	0,3–0,9 (26,5–79,6)
13–17 ani	0,3–1,2 (26,5–106,1)	0,3–1,1 (26,5–97,2)
18–20 ani	0,5–1,3 (44,2–115,0)	0,3–1,1 (26,5–97,2)

• Clearance–ul creatininei (valorile foarte variabile, depind de specificitatea metodei analitice utilizate).
- Nou–născut: – prima zi: 5–50 mL/min/ 1,73 m^2 s.c. (medie: 18 ml)
  – 6 zile: 15–90 mL/min/ 1,73 m^2 s.c. (medie: 36 ml)
- Adulți: – bărbați: 85–125 mL/min/ 1,73 m^2 s.c.
  – femei: 75–115 mL/min/ 1,73 m^2 s.c.

• Clearance–ul ureei: vezi UREEA.
• Cuprul (S):
- cordonul ombilical: 26–32 μg/dL (4,1–5,2 μmol/L)
- nou–născut: 26–32 μg/dL (4,1–5,2 μmol/L)
- 1 lună: 73–93 μg/dL (11,5–14,6 μmol/L)
- 2 luni: 59–69 μg/dL (9,3–10,9 μmol/L)
- 6 luni – 5 ani: 27–153 μg/dL (4,2–24,1 μmol/L)
- 5–7 ani: 94–234 μg/dL (14,8–36,8 μmol/L)
- adult: 70–118 μg/dL (11–18,6 μmol/L)

• Dehidrogenaza lactică: vezi lacticodehidrogenaza.
- 2,3 difosfogliceratul (S. I): 4,5–6 mmol/L (valorile variază cu metoda folosită şi cu altitudinea).

• Echilibrul acido–bazic (S. I):
- pH: 7,38–7,43
- Pa CO_2: 36–38 mmHg
- Pa O_2: 65–76 mmHg
- Exces de bază: –2(3) – + 2(3) mEq/L (la nou–născut valorile sunt – 4–0 mEq/L).

• Fenilalanina (S, P): 0,7–3,5 mg/dL (0,04–0,21 mmol/L)
• Factorii coagulării (P). Valori medii (în u/ml) şi –2 DS în paranteză.

Factorul	Nou–născut		Sugar (6 luni)	Adult
	Prematur (25–32 săptămâni de gestație)	La termen		
II	0,32 (0,18)	0,52 (0,25)	0,88 /0,60)	1,0 (0,7)
V	0,80 (0,43)	1,0 (0,54)	0,91 (0,55)	1,0 (0,6)
VII	0,37 (0,24)	0,57 (0,35)	0,87 (0,50)	1,0 (0,6)
VIII	0,75 (0,40)	1,50 (0,55)	0,90 (0,50)	1,0 (0,6)
Von Willebrand	1,50 (0,90)	1,60 (0,84)	1,07 (0,60)	1,0 (0,6)
IX	0,22 (0,17)	0,35 (0,15)	0,86 (0,36)	1,0 (0,6)
X	0,38 (0,20)	0,45 (0,30)	0,78 (0,38)	1,0 (0,6)
XI	0,20 (0,12)	0,42 (0,20)	0,86 (0,38)	1,0 (0,6)
XII	0,22 (0,09)	0,44 (0,16)	0,77 (0,39)	1,0 (0,6)
XIII	- - - - - - - -	0,61 (0,36)	1,04 (0,50)	1,0 (0,6)
Prekalikreina	0,26 (0,14)	0,35 (0,16)	0,86 (0,56)	1,0 (0,6)

• Feritina (S): – nou–născut: 20–200 ng/mL (în medie: 117)
  – 1 lună: 60–550 ng/mL (în medie: 350)
  – 1–15 ani: 7–140 ng/mL (în medie: 31)
  – adulți: – bărbați: 50–225 ng/mL (în medie: 140)
  – femei: 10–150 ng/mL (în medie: 40)

• Fibrinogenul (P): 200–500 mg/dL (5,9–14,7 μmol/L)
• Fierul (S, P):
- nou–născut: 20–157 μg/dL (3,6–28,1 μmol/dL)
- 6 săptămâni: 20–115 μg/dL (3,6–20,6 μmol/L)
- 3–9 ani: 20–141 μg/dL (3,6–25,2 μmol/L)
- 9–14 ani: 21–151 μg/dL (3,8–27,0 μmol/L)
- 14–16 ani: 20–181 μg/dL (3,6–32,4 μmol/L)
- adult: 44–196 μg/dL (7,2–31,3 μmol/L)

• Capacitatea de legare a fierului (S, P)
- nou–născut: 59–175 μg/dL (10,6–31,3 μmol/L)
- copil şi adult: 275–458 μg/dL (45–72 μmol/L)

• Filtrarea glomerulară (rata filtrării glomerulare)
- copil mare şi adult: 75–165 mL/min / 1,73 m^2 s.c.
- nou–născut: circa 50% din aceste valori, nivelul normal atingându–se pe la vârsta de 6 luni.

• Folatul (S): – nou–născut: 70–32 ng/mL (15,9–72,4 nmol/L)
- după această vârstă: 1,8–9 ng/mL (4,1–20,4 nmol/L)

• Fosfatazele acide (S, P). Vaorile sunt cele finale ale metodei care foloseşte p–nitrofenil fosfat tamponat cu citrat (la T° de 37°C).
- nou–născut: 7,4–19,4 ui/L
- 2–13 ani: 6,4–15,2 ui/L

- adulți: – bărbați: 0,5–11 ui/L
  – femei: 0,2–9,5 ui/L

• Fosfatazele alcaline (S). Valorile (exprimate în ui/L) sunt ale metodei care foloseşte p–nitrofenil fosfat tamponat cu AMP (kinetic), la T° de 37° C.

	BĂIEȚI	FETE
Nou–născut (1–3 zile)	95–368	Idem
2–24 luni	115–460	Idem
2–5 ani	115–391	Idem
6–7 ani	115–460	Idem
8–9 ani	115–345	Idem
10–11 ani	115–336	115–437
12–13 ani	127–403	92–336
14–15 ani	79–446	78–212
16–18 ani	58–331	35–124
Adulți	41–137	39–118

• Fosforul anorganic (S, P)

	La naştere	6–10 zile	20–25 zile
Nou–născut prematur	5,6–8 mg/dL (1,81–2,58 mmol/L)	6,1–11,7 mg/dL (1,98–3,78 mmol/L)	6,6–9,4 mg/dL (2,13–3,04 mmol/L)
La termen	5–7,8 mg/dL (1,61–2,52 mmol/L)	5,8–9 mg/dL (1,87–2,91 mmol/L)	4,9–8,9 mg/dL (1,58–2,89 mmol/L)

- copil: – 1 an: 3,8–6,2 mg/dL (1,23–2,0 mmol/L)
  – 10 ani: 3,6–5,6 mg/dL (1,16–1,81 mmol/L)
- adult: 3,1–5,1 mg/dL (1–1,65 mmol/L)

• Galactoza (S, P): 1,1 – 2,1 mg/dL (0,06–0,12 mmol/dL)

• Galactozo–1 fosfat (E): 1 mg/dL (în lizatul de masă eritrocitară)
- sugarul cu galactozemie congenitală cu dietă:
  – fără lapte: < 2 mg/dL
  – cu lapte: 9–20 mg/dL

• Galactozo–1–fosfat uridil transferază (E): 308–475 m ui/g de hemoglobină.

• Gamma–glutamil transpeptidază (S) (kinetic)
- nou–născut: 12–271 ui/L
- 1–2 luni: 9–159 ui/L
- 2–4 luni: 7–98 ui/L
- 4–7 luni: 5–45 ui/L

- 7–12 luni: 4–27 ui/L
- 1–15 ani: 3–30 ui/L
- adulți: – bărbați: 9–69 ui/L
  – femei: 3–33 ui/L

• Glicohemoglobina (Hemoglobina A1c sau hemoglobina glicozilată (S. I):
- 6,3–8,2% din hemoglobina totală.

Copilul diabetic, cu un bun control al bolii, are de regulă valori sub 10% (NB: valorile variază cu tehnica folosită şi sunt mai crescute în timpul sarcinei).

• Glucoza (S, P):
- sugar născut
  – prematur: 20–80 mg/dL (1,11–4,44 mmol/L)
  – la termen: 30–100 mg/dL (1,67–5,56 mmol/L)
- copil şi adult (à jeun): 60–105 mg/dL (3,33–5,88 mmol/L)

• Testul toleranței la glucoză. Valorile se bazează pe rezultatele obținute la copiii normali cărora li s–a administrat glucoza per oral (1,75 g/kgc) într–o singură doză, după o perioadă de două săptămâni de dietă bogată în glucide.

Momentul	Glucoză		Insulină		Fosfor	
	mg/dL	mmol/L	µu/ml	pmol/L	mg/dL	mmol/L
a jeun	59–96	3,11–5,33	5–40	36–287	3,2–4,9	1,03–1,58
La 30 min.	91–185	5,05–10,27	36–110	258–789	2,0–4,4	0,64–1,42
La 60 min.	66–164	3,66–9,10	22–124	158–890	1,8–3,6	0,58–1,16
La 90 min.	68–148	3,77–8,22	17–105	122–753	1,8–3,6	0,58–1,16
La 2 ore	66–122	3,66–6,77	6–84	43–603	1,8–4,2	0,58–1,36
La 3 ore	47–99	2,61–5,49	2–46	14–330	2,0–4,6	0,64–1,48
La 4 ore	61–93	3,39–5,16	3–32	21–230	2,7–4,3	0,87–1,39
La 5 ore	63–86	3,50–4,77	5–37	36–265	2,9–4,4	0,94–1,42

• Glucozo–6 fosfat dehidrogenază (G6PD) (E): 150–215 u/dL

• GOT: vezi AST.

• GPT: vezi ALT.

• Haptoglobina (S): 50–150 mg/dL are capacitatea de legare a hemoglobinei.

• Hematocritul (S. I):
- la naştere: 44–64%
- 1–90 zile: 15–49%
- 6–12 luni: 30–40%
- 4–10 ani: 31–43%

• Hemoglobina A1c: vezi glicohemoglobina.

- Hemoglobina fetală (Hb F)(S. I.):
  - la naştere: 50–85% din Hb totală
  - la 1 an: < 15% din Hb totală
  - până la 2 ani: < 15% din Hb totală
  - > 2 ani: < 2% din Hb totală
- Hemoglobino–electroforeza:
  - Hemoglobina A1: 96–98,5% din Hb. totală
  - Hemoglobina A2: 1,5–4% din Hb. totală
- Hormonul de creştere (GH, somatotropul) (S)
  - după vârsta de sugar (à jeun): 0–5 ng/mL
  - nou–născut (specimen recoltat à jeun): 15–40 ng/mL
  - răspunsul la provocarea naturală şi artificială ca de exemplu: somn, arginină, insulină, hipoglicemia: > 8 ng/mL
- Imunoglobuline (S). (Valori exprimate în mg/dL).

	IgG	IgA	IgM
Sânge cordonal	766–1693	0,04–9	4–26
2 săpt.– 3 luni	299–852	3–66	15–149
3–6 luni	142–988	4–90	18–118
6–12 luni	418–1142	14–95	43–223
1–2 ani	356–1204	13–118	37–239
2–3 ani	492–1269	23–137	49–204
3–6 ani	564–1381	35–209	51–214
6–9 ani	658–1535	29–384	50–228
9–12 ani	625–598	60–294	64–278
12–16 ani	660–1548	81–252	45–256

- Insulină: vezi testul toleranței la glucoză.
- Insulina (clearance la insulină):
  - 0–1 lună: 29–88 mL/min
  - 1–6 luni: 40–112 mL/min
  - 6–12 luni: 62–121 mL/min
  - peste 1 an: 78–164 mL/min
- Kaliu: vez potasiul.
- Lactatul (S. I):
  - sânge
    - venos: 5–18 mg/dL (0,5–2 mmol/L)
    - arterial: 3–7 mg/dL (0,3–0,8 mmol/L)
- Lacticodehidrogenază (LDH) (S, P). Valorile sunt date pentru tehnicile care folosesc ca substrat kinetic lactatul, la 37°C.
  - nou–născut (1–3 zile): 40–348 ui/L
  - 1 lună – 5 ani: 150–360 ui/L
  - 5–8 ani: 150–360 ui/L
  - 8–12 ani: 130–300 ui/L

  - 12–14 ani: 130–280 ui/L
  - 14–16 ani: 130–230 ui/L
  - adulți: – bărbați: 70–178 ui/L
    - femei: 42–166 ui/L
- Lipaza (S, P): 20–136 ui/L (tehnici cu incubație de 4 ore).
- Lipoprotein colesterol cu densitate mare (HDL) (S): valorile fiind exprimate în mg/dL (respectiv mmol/L).

	BĂIEȚI	FETE
6–7 ani	35–77 (0,90–1,98)	24–76 (0,62–1,96)
8–9 ani	31–80 (0,80–2,06)	34–77 (0,87–1,98)
10–11 ani	34–81 (0,87–1,09)	30–74 (0,77–1,91)
12–13 ani	30–82 (0,77–2,11)	33–73 (0,85–1,88)
14–15 ani	26–72 (0,67–1,86)	29–73 (0,74–1,88)
16–17 ani	25–66 (0,72–1,70)	27–78 (0,69–2,01)

- Lipoprotein colesterol cu densitate mică (LDL) (S) valori exprimate în mg/dL (respectiv mmol/L).

	BĂIEȚI	FETE
6–7 ani	56–134 (1,44–3,46)	52–149 (1,34–3,85)
8–9 ani	52–129 (1,34–3,33)	57–143 (1,47–3,69)
10–11 ani	45–149 (1,16–3,85)	56–140 (1,44–3,61)
12–13 ani	55–135 (1,42–3,48)	58–138 (1,49–3,56)
14–15 ani	48–143 (1,24–3,69)	47–140 (1,21–3,61)
16–17 ani	53–134 (1,36–3,36)	44–147 (1,13–3,79)

- Magneziu (S, P):
  - nou–născut: 1,5–2,3 mEq/L (0,75–1,15 mmol/L)
  - adult: 1,4–2 mEq/L (0,70–1,0 mmol/L)
- Methemoglobina (S): 0–0,3 g/dL (0–186 µmol/L)
- Natriu: vezi sodiul.
- Osmolaritate (S, P): 270–290 mOsm/kg.
- Oxigen, capacitate de oxigen (S.I.): 1,34 mL/g de Hb.
- Oxigen, saturația (S.I.):
  - nou–născut: 30–80% (0,3–0,8 mol/mL sânge venos)
  - ulterior: 65–85% (0,65–0,85 mol/mL de sânge venos)
- $PaCO_2$ (presiunea parțială a dioxidului de carbon) vezi echilibrul acido–bazic.
- PaO_2 (presiunea parțială a oxigenului) vezi echilibrul acido–bazic.
- Peptidul C(S): –5–15 ani: 1–4 ng/mL (dimineața à jeun la orele 8:00 a.m.).
- pH–ul: vezi echilibrul acido–bazic.

- Piruvatul (S.I.):
  - adult: sânge arterial (în repaus): 50,5–601 µmol/L
  - sânge venos: 34–102 µmol/L
- Plumbul (S. I.): < 10 µg/dL (< 0,48 µmol/L).
- Potasiul (S, P):
  - sugar – prematur: 4,5–7,2 mmol/L
    – născut la termen: 3,7–5,2 mmol/L
  - copil: 3,5–5,8 mmol/L
  - adult: 3,5–5,5 mmol/L
- Proteina C reactivă (CRP) (S): 3–16 ani: 0,1–1,5 mg/dL
- Proteina care leagă retinolul (retinol–binding protein) (S):
  - 3–5 ani: 1,0–5,0 mg/dL
  - 6–8 ani: 1,5–5,9 mg/dL
  - 9–11 ani: 1,5–6,5 mg/dL
  - 12–16 ani: 1,5–7,0 mg/dL
- Proteine serice (S, P). Valorile, exprimate în g/dL, sunt ale electroforezei în acetat de celuloză.

	Proteine totale	Albumine	Globuline			
			Alfa–1	Alfa–2	Beta	Gamma
Naştere	4,6–7,0	3,2–4,8	0,1–0,3	0,2–0,3	0,3–0,6	0,6–1,2
3 luni	4,5–6,5	3,2–4,8	0,1–0,3	0,3–0,7	0,3–0,7	0,2–0,7
1 an	5,4–7,5	3,7–5,7	0,1–0,3	0,5–1,1	0,4–1,0	0,2–0,9
Peste 4 ani	5,9–8,0	3,8–5,4	0,1–0,3	0,4–0,8	0,5–1,0	0,4–1,3

- Protoporfirina „liberă" (S.I.) sau FEP (protoporfirina eritrocitară), ori ZPP (zinc–protoporfirină): 1,2–2,7 µg/g de hemoglobină.
- Rezistenţa globulară (rezistenţa osmotică a eritrocitelor, testul fragilităţii osmotice) la pH: 7,40, T° + 20°C (S.I.).

NaCl (g/dL)	Hemoliza (%)	NaCl (g/L)	Fracţia hemolizată
0,30	97–100	3,0	0,97–1,00
0,35	90–99	3,5	0,90–0,99
0,40	50–95	4,0	0,50–0,95
0,45	5–45	4,5	0,05–0,45
0,50	0–6	5,0	0,00–0,06
0,55	0	5,5	0,00

- LA + 37°C (incubaţie sterilă):

NaCl (g/dL)	Hemoliza (%)	NaCl (g/L)	Fracţia hemolizată
0,20	95–100	2,0	0,95–100
0,30	85–100	3,0	0,85–100
0,35	75–100	3,5	0,75–100
0,40	65–100	4,0	0,65–100
0,45	55–95	4,5	0,55–100
0,50	40–85	5,0	0,40–0,85
0,55	15–70	5,5	0,15–0,70
0,60	0–40	6,0	0,00–0,40
0,65	0–10	6,5	0,00–0,10
0,70	0–5	7,0	0,00–0,05
0,85	0	8,5	0,00

- Rezerva alcalină:
  - prematur: 35–45 volume Co2/dL
  - sugar: 40–50 volume Co2/dL
  - copil: 50–65 volume Co2/dL
- Sodiul (S, P): – copil şi adult: 135–148 mmol/L
- T.B.G. (tiroxin – binding globulin; globulina care leagă tiroxina) (S):
  - 1–7 luni: 2,9–6 mg/dL
  - 7–12 luni: 2,1–5,9 mg/L
  - copil prepuber: 2–5,3 mg/dL
  - copil la pubertate şi adult: 1,8–4,2 mg/dL.
- T.G.O.: vezi A.S.T.
- T.G.P.: vezi A.L.T.
- Timp de coagulare (T.C.) (S.I.):
  - în eprubetă de sticlă: 5–8 minute
  - în tub de silicon: cca 30 minute
- Timp Howell (S.I.):
  - sânge venos: 90–150 secunde
  - sânge capilar: sub 135 secunde
- Timp Quick (timp de protrombină): 11–15 secunde
- Timp de sângerare (TS): 2–9 minute
- Timp de trombină (S.I.): 9–13 secunde (în funcţie de martor)
- Timp de tromboplastină parţială (S.I.):
  - neactivat: 60–85 secunde
  - activat: 25–35 secunde (la sugar: sub 90 secunde)
- Tiroxină (T4) (S):
  - 1–2 zile: 11,4–25,5 µg/dL (147–328 nmol/L)
  - 3–4 zile: 9,8–25,2 µg/dL (126–324 nmol/L)
  - 1–6 ani: 5,0–15,2 µg/dL (64–196 nmol/L)
  - 11–13 ani: 4,0–13,0 µg/dL (51–167 nmol/L)
  - peste 18 ani: 4,7–11,0 µg/dL (60–142 nmol/L)

- Tiroxină (T4) „liberă" (S): 1–2,3 ng/dL
- Tirozina (S, P):
  - sugar
    - născut prematur: 3–30,2 mg/dL (0,17–1,67 mmol/L)
    - la termen: 1,7–4,7 mg/dL (0,09–0,26 mmol/L)
    - 1–12 ani: 1,4–3,4 mg/dL (0,08–0,19 mmol/L)
    - adult: 0,6–1,6 mg(dL (0,03–0,09 mmol/L)
- T3: vezi triiodotironina
- T4: vezi tiroxina
- Tocoferol – alfa: vezi vitamina E.
- Transaminaze: vezi ALT şi AST.
- Trigliceride (S, P): valori peste 12 ore de „post"

	BĂIEȚI	FETE
6–7 ani	32–79 mg/mL (0,36–0,89 mmol/L)	24–128 mg/mL (0,27–1,44 mmol/L)
8–9 ani	28–105 mg/mL (0,31–1,18 mmol/L)	34–115 mg/mL (0,38–1,29 mmol/L)
10–11 ani	30–115 mg/mL (0,33–1,29 mmol/L)	39–131 mg/mL (0,44–1,48 mmol/L)
12–13 ani	33–112 mg/mL (0,37–1,26 mmol/L)	36–125 mg/mL (0,40–1,41 mmol/L)
14–15 ani	35–136 mg/mL (0,39–1,53 mmol/L)	36–122 mg/mL (0,40–1,37 mmol/L)
16–17 ani	38–167 mg/mL (0,42–1,88 mmol/L)	34–136 mg/mL (0,38–1,53 mmol/L)

- Triiodotironină (T3) (S):
  - 1–3 zile: 89–405 ng/dL.
  - 1 săptămână: 91–300 ng/dL
  - 1–12 luni: 85–250 ng/dL
  - perioada prepubertară: 119–218 ng/dL
  - pubertate şi adult: 55–170 ng/dL
- TSH (hormonul tireostimulant) (S): valori în μui/mL

	BĂIEȚI	FETE
Nou–născut	0,52–16,0	0,72–13,1
1 lună – 5 ani	0,55–7,1	0,46–8,1
6 – 18 ani	0,37–6,0	1,36–5,8

- Uree (azot ureic) (S, P)
  - 1–2 ani: 5–15 mg/dL (1,8–5,4 mmol/L)
  - apoi: 10–20 mg/dL (3,5–7,1 mmol/L)
- Clearance uree:
  - nou–născut: 8,7–33 mL/min/1,73 m^2 s.c.
  - prematur: 3,5–17,3 mL/min/1,73 m^2 s.c.
  - 2–12 luni: 40–95 mL/min/1,73 m^2 s.c.
  - peste 2 ani: peste 52 mL/min/1,73 m^2 s.c.
- Vitamina A (S, P):
  - total: 19–81 μg/dL (0,66–2,82 μmol/L)
  - retinol: 19–77 μg/dL (0,66–2,68 μmol/L)
  - esteri de retinil: 0,1–4,7 μg/dL (0,01–0,16 μmol/L)

- Vitamina C (S, P): – 0,2–2,0 mg/dL (11–114 μmol/L)
- Vitamina D (S): – 1,25 dihidroxicholecalciferol: 37 ± 12 pg/mL
  – 25 hidroxicholecalciferol: 26–31 ng/mL
- Vitamina E (tocoferol) (S, P):
  - alfa – tocoferol:
    - sub 12 ani: 3,8–15,5 μg/mL (9,1–37,2/μmol/L)
    - peste 12 ani: 4,7–203 μg/mL (11,3–48,7 μmol/L)
  - gammatocoferol: 10–20% din totalul plasmatic.
- Volumul plasmatic (P):
  - nou–născut la termen: 39–77 mL/kgc
  - sugar: 40–50 mL/kgc
  - copil mare: 30–54 mL/kgc
- Volumul sanguin (S.I.):
  - nou–născut – prematur: 98 mL/kgc (în medie)
  - la termen: 75–100 mL/kgc
  - 1 an: 86 mL/kgc (69–112 mL/kgc)
  - copil mare: 70 (51–86 mL/kgc)
- V.S.H. (viteza de sedimentare a hematiilor) (S.I.):
  - sub 2 ani: 1–5 mm/1 h
  - peste 2 ani: 1–8 mm/1 h
- D–xiloza: testul absorbției (S.I.):
  - după o doză de încărcare de 5 g se dozează concentrația D–xilozei la momentul zero şi după 60 minute (în mg/dL). Diferența dintre aceste două valori se va corecta la suprafața corporală constantă de 1,73 m^2, conform formulei:

$$\frac{\text{(valoarea la 60 min – valoarea inițială x suprafața corporală actuală)}}{173}$$

Valori normale: 9,8–20 mg/dL.

- Zincul (S):
  - bărbați: 83–88 μg/dL (12,7–13,5 μmol/L)
  - femei: 85–91 μg/dL (13–13,9 μmol/L)
  - femei care primesc contraceptive orale: 86–93 μg/dL (13,2–14,2 μmol/L)

  La: – 16 săptămâni de gestație: 66–70 μg/dL (10,1 – 10,7 μmol/L)
  – 28 săptămâni de gestație: 54–58 μg/dL (8,3–8,9 μmol/L)

Suc duodenal:

- Enzime:
  - Amilaze (U. Anderson/mL):
    - 0–2 luni: 0–10
    - 2–6 luni: 10–20
    - 6–12 luni: 40–150
    - 1–2 ani: 100–225
    - 2–5 ani: 125–275

- Carboxipeptidaze: 0,4–1 U (Ravin)
- Chemotripsina: 11–65 U (Ravin)
- Proteaze: 18–70 U (Free–Meyers)
- Tripsina:
  - 0–2 luni: 110–160 U/mL (Anderson)
  - 2–6 luni: 115–160 U/mL (Anderson)
  - 6–12 luni: 120–290 U/mL (Anderson)
  - 1–2 ani: 200–300 U/mL (Nothman)
  - 2–5 ani: 200–275 U/mL (Nothman)
- pH: 6–8,4

Fecale

- Azot:
  - sugar: sub 1 g/zi
  - copil: sub 1,2 g/zi
  - adult: sub 3 g/zi
- Chemotripsina: 3–14 mg/kg/72 h
- Grăsimi totale:
  - 2–6 zile: 0,3–1,3 g/zi
  - 6–12 luni; sub 4 g/zi
  - copil: sub 3 g/zi
  - adolescent: sub 5 g/zi
  - adult: sub 7 g/zi (la dieta normală)
- Grăsimi hidrolizate: – adult: peste 40% din lipidele totale.

Sudoare:

- Clorul:
  - normal: sub 40 mmol/L
  - valori de graniță: 40–60 mmol/L
  - valori crescute: peste 60 mmol/L

Alte dozări:

- Clorul:
  - în laptele matern: 2,5–30 mmol/L
  - în laptele de vacă: 20–80 mmol/L
  - în mușchi: 20–26 mmol/kg de țesut fără grăsimi
- Potasiu:
  - în laptele matern: 12–17 mmol/L
  - în laptele de vacă: 20–45 mmol/L
  - în mușchi: 160–180 mmol/kg de țesut fără grăsimi
- Sodiu:
  - în laptele matern: 4,7–8,3 mmol/L
  - în laptele de vacă: 22–26 mmol/L
  - în mușchi: 33–43 mmol/kg de țesut lipsit de grăsime

Diverse

- Proba garoului (Rumpell–Leede): mai puțin de 5–10 peteșii pe o suprafață circulară cu diametrul de 2,5 cm (pe fața anterioară a antebrațului)

după 5 minute de stază exercitată de manșeta tensiometrului la valori aflate la jumătate între TA sistolică și cea diastolică.

- Alte valori normale:
  - 0–8 peteșii într–un cerc cu diametrul de 6 cm (50 mmHg pentru 15 minute);
  - 10–20 peteșii într–un cerc cu diametrul de 5 cm (la 80 mmHg pentru 15 minute).
- Proba Addis:
  - eritrocite: sub 1 milion/12 ore
  - leucocite: sub 2 milioane/12 ore
  - cilindri: sub 10 000/12 ore
  - proteine: sub 55 mg/12 ore
- Lichidul cefalorahidian (L.C.R.).
- Celularitate (număr total/mmc sau µ/mmc sau µL).

	Mononucleare	Polimorfonucleare	Eritrocite
Prematur	0–25	0–10	0–1000
Nou–născut (la naștere)	0–20	0–10	0–800
2–4 săptămâni	0–5	0–10	0–50
Ulterior	0–5	- - - -	- - - -

- Tipul de celule:
  - limfocite: 62 ± 34%
  - monocite: 36 ± 20%
  - PMN neutrofile: 2 ± 5%
  - histiocite: 0–rare
  - celule ependimale: 0– rare
  - eozinofile: 0–rare
- Presiune: 70–180 mm apă
- Volum:
  - copil: 60–100 ml (0,06–0,10 L)
  - adult: 100–160 ml (0,10–0,16 L)
- Aminoacizi (valori în µmol/L):
  - acid aspartic: 0,9 ± 0,5
  - acid glutamic: 7,0 ± 4,9
  - alanină: 23 ± 9,4
  - arginină: 20 ± 5,8
  - fenilalanină: 9,2 ± 5,8
  - glicină; 6,6 ± 1,8
  - glutamină: 509 ± 144
  - histidină: 13 ± 4,4
  - izoleucină: 4,4 ± 1,3

- leucină: 11 ± 3,6
- lizină: 19 ± 6,6
- metionină: 2,6 ± 1,6
- ornitină: 5,7 ± 1,8
- prolină: 0,6
- serină (plus asparagină): 38 ± 23
- taurină: 6,3 ± 1,8
- tirozină: 91 ± 5,0
- treonină: 25 ± 10
- valină: 14 ± 5,5

• Calciu total: 2,1–2,7 mEq/L (4,2–5,4 mg/dL sau 1,05–1,35 mmol/L).
• Clorul: 118–132 mmol/L
• Glucoză:
  - adult: 40–70 mg/dL (2,2–3,9 mmol/L)
  - copil: 50–80 mg/dL (2/3 din valorile glicemiei)
• Hipoxantină: – 0–1 lună: 1,8–5,5 μmol/L
• Lacticodehidrogenază (LDH): 17–59 ui (la 37°C)
• Proteine:
  – total:
    - nou-născut: 40–120 mg/dL (0,4–12 g/L)
    - 1 lună: 20–70 mg/dL (0,2–0,7 g/L)
    - ulterior: 15–40 mg/dL (0,15–0,4 g/L)
    - albumine: 56–76% din total
    - gammaglobuline:– copil: până la 9% din total
      – adult: până la 14% din total

Valori hematologice normale (sângele periferic)

• Seria roşie (valori medii şi limita inferioară a normalului: – 2DS)
– Seria leucocitară (mi/mmc). Limitele sunt cele de 95% (ale confidenței).
• Trombocite: 150 000–400 000/μL.

Bibliografie selectivă

1. BEHRMAN, R.E. and collab.: Nelson Textbook of Pediatrics. 16th Ed. W.B. Saunders Co, 2000.
2. CAIRO M.S. In „PEDIATRICS"20th Ed. RUDOLPH, A.M. (Editor) Appleton and Lange, 1996: 1222.
3. HAY, W.W. Jr. and collab.: *Current Pediatric Diagnosis and Treatment.* 13th and 14th Ed. Lange Medical Books / McGraw–Hill 1996–2999.
4. NATHAN, D.G.; OSKI, F.A. (Editors): *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th Ed., W.B. Saunders Co., 1993.
5. STOENESCU, M: *Interpretarea rezultatelor de laborator.* Ed. Medicală – Bucureşti, 1987.

Vârstă	Hemoglobină (g/dL)		Hematocrit (%)		Eritrocite (10^{12} / L)		Volum mediu corpuscular VCM		Hemoglobina corpusculară medie (pg) HCM		Concentrație corpusculară medie de hemoglobină (g/dL) CCMH	
	Medie	–2DS	Medie	–2DS	Medie	–2DS	Medie	–2DS	Medie	–2DS	Medie	–2DS
NAȘTERE (cordon)	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31	33	30
1–3 zile (sânge capilar)	18,5	14,5	56	45	5,3	4,0	108	95	34	31	33	29
1 săptămână	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28	33	28
2 săptămâni	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28	33	28
1 lună	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85	34	28	33	29
2 luni	11,5	9,0	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26	33	29
3–6 luni	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25	33	30
6–24 luni	12,0	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70	27	23	33	30
2–6 ani	12,5	11,5	37	34	4,6	3,9	81	75	27	24	34	31
6–12 ani	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77	29	25	34	31
12–18 ani	14,0	12,0	41	36	4,6	4,1	90	78	30	25	34	31
FETE:	14,5	13,0	43	37	4,9	4,5	88	78	30	25	34	31
BĂIEȚI: 18–49 ani	14,0	12,0	41	36	4,6	4,0	90	80	30	26	34	31
FETE:	15,5	13,5	47	41	5,2	4,5	90	80	30	26	34	31

Vârstă	Total leucocite		Neutrofile			Limfocite			Monocite		Eozinofile	
	Medie	Limite	Medie	Limite	%	Medie	Limite	%	Medie	%	Medie	%
Naştere	18,1	(9,0-30,0)	11,0	(6-26)	61	5,5	(2-11)	31	1,1	6	0,4	2
12 ore	22,8	(13,0-38,0)	15,5	(6-28)	68	5,5	(2-11)	24	1,2	5	0,5	2
24 ore	18,9	(9,4-34,0)	11,5	(5-21)	61	5,8	(2-11,5)	31	1,1	6	0,5	2
1 săptămână	12,2	(5,0-21,0)	5,5	(1,5-10)	45	5,0	(2-17)	41	1,1	9	0,5	4
2 săptămâni	11,4	(5,0-20,0)	4,5	(1-9,5)	40	5,5	(2-17)	48	1,0	9	0,4	3
1 lună	10,8	(5,0-19,5)	3,8	(1-9)	35	6,0	(2,5-16,5)	56	0,7	7	0,3	3
6 luni	11,9	(6,0-17,5)	3,8	(1-8,5)	32	7,3	(4-13,5)	61	0,6	5	0,3	3
1 an	11,4	(6,0-17,5)	3,5	(1,5-8,5)	31	7,0	(4-10,5)	61	0,6	5	0,3	3
2 ani	10,6	(6,0-17,0)	3,5	(1,5-8,5)	33	6,3	(3-9,5)	59	0,5	5	0,3	3
4 ani	9,1	(5,5-15,5)	3,8	(1,5-8,5)	42	4,5	(2-8)	50	0,5	5	0,3	3
6 ani	8,5	(5,0-14,5)	4,3	(1,5-8)	51	3,5	(1,5-7)	42	0,4	5	0,2	3
8 ani	8,3	(4,5-13,5)	4,4	(1,5-8)	53	3,3	(1,5-6,8)	39	0,4	4	0,2	2
10 ani	8,1	(4,5-13,5)	4,4	(1,8-8)	54	3,1	(1,5-6,5)	38	0,4	4	0,2	2
16 ani	7,8	(4,5-13,0)	4,4	(1,8-8)	57	2,8	(1,2-5,2)	35	0,4	5	0,2	3
21 ani	7,4	(4,5-11,0)	4,4	(1,8-7,7)	59	2,5	(1-4,8)	34	0,3	4	0,2	3

16.10. SCHEMĂ DE PREZENTARE PENTRU „PROBA CLINICĂ" A EXAMENELOR ŞI CONCURSURILOR

(A. Georgescu)

Proba clinică se desfăşoară în trei secvenţe de câte 20 de minute (durata foarte strict cronometrată nu poate fi depăşită):

- culegerea datelor necesare diagnosticului şi stabilirii conduitei terapeutice;
- ordonara acestor date („gândirea");
- prezentarea cazului în faţa comisiei.

I. Culegerea datelor începe cu *anamneza* care se va obţine:

- fie de la comisie (prin întrebări adecvate),
- fie de la mamă (pacient), modalitate mai rară, adesea mare consumatoare de timp;
- fie (mult mai rar) primită integral de la comisie (fără a fi necesare întrebările candidatului).

Dată fiind frecventa „criză de timp", succesiunea întrebărilor vizând anamneza trebuie însuşită aproape ca stereotip spre a evita omisiunile, ezitările sau revenirile care pot face ca cele 20 de minute ale acestei etape să devină insuficiente.

Ca atare, întrebările vor viza:

1. Nume, prenume, vârstă.

2. Data internării.

3. Motivele internării.

4. Istoric. Adesea decisiv, un istoric complet este o operaţie dificilă. Deşi este practic imposibil de stabilit o schemă general valabilă, câteva elemente trebuie avute în vedere obligatoriu: – precizarea debutului (în timp şi ca simptomatologie), eventual, adresând în final, întrebări de tip concluziv ca, de exemplu: „deci, până la data relatată, copilul era perfect sănătos?" (se pot astfel obţine date privind un debut anterior relatării iniţiale):

- evoluţia simptomelor iniţiale şi apariţia altora de la debut până la internare;
- dacă a fost prezentat medicului, eventual ce diagnostic s–a pus, ce tratament a primit, care au fost rezultatele acestuia;
- în finalul istoricului nu se va omite o întrebare care poate aduce date importante, eventual omise: „dacă este bolnav de la data relatată, de ce s–a internat abia acum copilul?"

5. Antecedente personale fiziologice:

a. creşterea (jaloane cifrice, apreciere globală);

b. dezvoltarea neuropsihomotorie (vârsta la care sugarul „ţine capul", şade în şezut, merge nesprijinit, la alte vârste: limbajul, şcolaritatea, organele de simţ, afectivitatea etc.);

c. alimentația (în detaliu la sugar);
d. profilaxia rahitismului (la sugar: cantități, căi, ritm de administrare);
e. imunizări.

Se înțelege că unele dintre aceste aspecte vor fi diferit abordate, la diverse vârste. Astfel, la un școlar mare, nu se va insista asupra duratei alimentației la sân, diversificării, jaloanele dezvoltării neuropsihomotorii din primul an ș.a.

6. Antecedente personale patologice:
a. afecțiuni anterioare legate de episodul actual (episoade repetate, infecții premonitorii etc.);
b. diverse afecțiuni care pot influența starea copilului.

7. Antecedentele eredocolaterale: boli care pot constitui un handicap (TBC, SIDA, boli asemănătoare în familie etc.).

8. Condiții de viață (succint: de locuit, nivelul de trai, igienă etc.).

Datele obținute prin întrebările 1–8 (anamneză) trebuie să vă consume (în mod ideal) doar 4–5 minute din cele 20 ale acestei prime etape!

9. Examenul obiectiv (clinic) al copilului. „Starea prezentă" trebuie efectuată atent și amănunțit (complet), neomițând un examen neurologic, căutarea semnelor de iritație meningeală, examenul gurii și al fundului de gât, staționea verticală, mersul ș.a.).

Prin exersări prealabile se poate efectua un examen fizic complet în 4–5 minute (durata optimă!). Unele comisii solicită candidatului preocuparea igienică a spălării mâinilor înaintea examinării copilului.

Dacă cele două elemente majore de până acum (anamneză și examenul obiectiv) s–au efectuat în 8–10 minute, îi rămân candidatului 10–12 minute pentru a obține următoarele date (exclusiv prin întrebări adresate comisiei):

10. Starea la internare și
11. Evoluția de la internare până în momentul examinării.

În acest sens se vor urmări:
- tabloul clinic al copilului la internare (care poate fi total diferit de cel din momentul examinării), aflat prin întrebări formulate astfel încât comisia să poată răspunde prin „da" sau „nu" ca de exemplu: „prezenta cianoză sau hepatomegalie, sau edeme, convulsii sau același tablou stetacustic cardiac de astăzi etc., etc.?"
- evoluția simptomelor prezente la internare (și a celor apărute ulterior) până în momentul examenului (ex.: „edemele au cedat spontan sau sub tratament, în cât timp?" etc.);
- parametrii biologici la internare și evoluția lor („curbele" respective): temperatura, greutatea, talia, perimetrele (cranian, toracic, abdominal), apoi pe aparate (sisteme): numărul respirațiilor pe minut, puls, TA, apetit, scaune., vărsături, diureză.

12. Examene de laborator și paraclinice. Diversitatea patologiei pediatrice face dificilă schițarea unor scheme „STAS", putându–se oferi doar unele jaloane:
- elementul esențial (adesea omis!) este că la absolut orice investigație solicitată să se folosească o succesiune quasistereotipă: „aș dori rezultatul analizei X la internare, dacă s–a mai repetat, vă rog rezultatele în *dinamică*!"

Foarte schematic, se pot grupa în:
- investigații cerute la internare: „generale" („de rutină") ca: hemograma completă, examenul de urină, radiografia toracică (față și profil), VSH, examenul ORL, IDR la PPD și „specifice" cazului respectiv, vizând stabilirea diagnosticului pozitiv, cu toate laturile sale (etiologic, patogenic, evolutiv, funcțional etc.), a diagnosticului diferențial, a evoluției, eventualelor complicații (sechele), urmărirea efectelor terapiei etc.;
- eventual investigații cerute ulterior internării (pe măsura apariției altor manfiestări clinice etc.).

În cazul în care s–au omis elemente de bază în solicitarea datelor de până aici, este preferabil să se revină spre a le obșine (dacă omisiunile sunt minore, este preferabil să nu se mai atragă atenția asupra lor).

La sfârșitul celor 20 de minute ale acestei etape, candidatul va primi din partea comisiei un bilețel ștampilat, pe care el va consemna diagnosticul complet și va fi condus la camera „de gândire".

II. Ordonarea datelor. În cele 20 de minute rezervate „gândirii" candidatul își va structura prezentarea (conform celor care urmează) pe baza informațiilor obținute (anamnestice, clinice și paraclinice).

III. Prezentarea cazului înfața comisiei începe cu înmânarea de către candidat a biletului completat (și semnat) cu diagnosticul complet. Prezentarea va viza următoarele aspecte:
- punctele 1–12 (cu datele obținute în prima parte a probei). Legat de prezentarea acestor 12 puncte, sunt de menționat câteva detalii:
  – examenul obiectiv („starea prezentă") se prezintă în totalitate, celelalte puncte se vor prezenta (ca durată sau extindere), în funcție de problemele ridicate de cazul respectiv: astfel, la cazuri „simple", fără probleme deosebite, se vor prezenta în detaliu toate datele anamnestice, clinice și paraclinice, pentru ca la cazurile cu multiple probleme (de ordin diagnostic, terapeutic etc.), să se prezinte succint doar datele esențiale. Această diferențiere de durată a expunerii este impusă de necesitatea de a „acoperi" toate cele 20 de minute ale prezentării (se notează slab prezentările „prea scurte", după cum nu este posibilă depășirea celor 20 de minute, riscând să rămână neprezentate aspecte de bază).

Prezentarea va continua apoi cu:

13. Diagnosticul pozitiv, îndeosebi susținerea acestuia (pe baza anamnezei, examenului clinic și a datelor de laborator), eventual prin probă terapeutică sau urmărirea evoluției.

14. Diagnosticul diferențial va fi introdus, eventual, de o frază care să refacă succesiunea logică a gândirii: „am ajuns la diagnosticul pozitiv prezentat, după ce am exclus în prealabil următoarele boli". În acest sens se vor preciza:

a. afecțiunea exclusă;
b. elementele comune care au adus–o în discuție;
c. elementele care au permis excluderea sa (schematic se poate sintetiza diagnosticul diferențial în răspunsul la trei întrebări: „cu ce?", „de ce da?", „de ce nu?"

15. Tratamentul. Acoperirea tuturor aspectelor tratamentului impune clasificarea acestuia în patru grupe: igieno–dietetic, etiopatogenic, simptomatic și adjuvant.

a. Tratamentul igieno–dietetic va viza:
– tratamentul igienic, în care elementul esențial este eventualul repaus la pat (și îngrijirile igienice atente) și
– dieta. La sugari, dieta se va prezenta în detaliu: număr de mese, cantitate pe masă, preparate etc. La copilul mai mare se vor da coordoantele generale ale dietei, în funcție de boală (regim de cruțare hepatică, regim „renal" etc.) sau de tratament (corticoterapie etc.).

b. Tratamentul etiopatogenic va viza:
– tratamentul etiologic și
– tratamentul patogenic. O schemă generală ar trebui să includă (ca și pentru tratamentul simptomatic și adjuvant) următoarea succesiune:
Ce? (ce medicament se indică),
De ce? (pentru ce acțiuni),
Cât? (ca doze, ca durată),
Cum? (cale de administrare, ritm etc.),
Precauții?
Contraindicații?
Efecte adverse (secundare)?
Mod de prezentare.

16. Evoluție, prognostic, complicații, sechele. Evoluția va preciza – succint – aspectele consemnate de la debutul bolii până la momentul prezentării, apoi evoluția întrevăzută în viitor. Prognosticul poate impune prezentarea sa la: – internare și în momentul examinării (de exemplu în cazul în care la internare copilul prezenta o stare foarte gravă, mult ameliorată în momentul desfășurării probei). Prognosticul va viza toate laturile sale (quo ad vitam, quo ad sanatione, quo ad functionem, quo ad futurum, quo ad laborem etc.) și – schematic – va lua în considerație elementele „favorabile" și „defavorabile" legate de boală (etiologie, forma clinică etc.) și de bolnav (stare de nutriție, handicapuri biologice etc.).

În ceea ce privește complicațiile și sechelele, aspectele care trebuie prezentate sunt: care sunt acestea, ce trebuie făcut pentru a le preveni, cum le recunoaștem, dacă – totuși – ele survin (elemente de diagnostic), cum le tratăm, cum evoluează, și măsura în care ele influențează prognosticul și evoluția bolii de fond.

17. Criterii de externare. Se vor prezenta condițiile în care se poate externa copilul („momentul externării").

18. Recomandările la externare vor viza toate aspectele menționate la „tratament" (igienico–dietetic, etiopatogenic, simptomatic, adjuvant). La acestea se vor adăuga, de la caz la caz:
– dispensarizarea;
– intervenții chirurgicale, schimbarea profilului școlar, balneo–fizioterapie, ergoterapie etc.

19. Particularitățile cazului. Fiecare caz poate atesta o dată în plus că „nu există boli, ci bolnavi". În acest sens se vor menționa:
– elementele absente sau neobișnuite în anamneză, examen clinic sau date de laborator;
– răspuns terapeutic neașteptat (particular);
– asocieri morbide;
– evoluție particulară etc.

Exerciții prealabile (mai ales pentru încadrarea în timp) fac ca această schemă – aparent complexă – să devină o succesiune firească a judecății medicale.

16.11. DOZE DE MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ (I. Anca)

DOZELE MEDII ALE UNOR MEDICAMENTE UTILIZATE LA COPIL

1. **Acetaminofen (Paracetamol sup. 125, 250 mg, cp 500 mg, Panadol susp 120 mg/5ml, pulb. 240 mg/plic, cp 500 mg, Eferalgan, supoz 80, 150, 300 mg, 60 mg/2 ml Tylenol cp mastic 80 mg, susp int 160 mg/5 ml)**
– 10–15 mg/kg/doză, la 4–6 h, po, intrarectal;
– 12–24 luni 120 mg, 2–3 ani 160 mg, 4–5 ani 180 mg, 6–8 ani 320 mg, 9–10 ani 400 mg, 11–12 ani 480 mg. Se poate repeta de maximum 4–6 ori/zi.
2. **Acetazolamida (Ederen, Diamox cp 250 mg)**
– 5–30 mg/kg/24 h po, în 3–4 prize;
– 20–55 mg/kg/24 h, în 2–3 prize (hidrocefalie).

3. **Acetilcisteina (ACC–200, Flumucil caps 200 mg, cp efervesc 200 mg, inj 100 mg/ml, soluție aerosoli 10% 100 mg/ml, 20% 200 mg/ml).**
   - ileus meconial 5–10 ml/kg din sol. intrarectal, maximum 4 administrări/zi;
   - acut < 2 ani 100 mg/zi în 2 prize po, 2–6 ani 300 mg/zi în 3 prize, 6–14 ani 400 mg/zi în 2 prize, po;
   - mucoviscidoză < 2 ani 150 mg/zi în 3 prize, 2–6 ani 400 mg/zi în 4 prize, 6–14 ani 600 mg/zi în 3 prize;
   - aerosoli 2,5–10 ml/zi soluție 20%, diluați în părți egale cu apă distilată sau SF, (concentrație 10%) în 1–4 şedințe a 10–40';
   - adolescenți: 5-10 ml soluție 10 sau 20%, în 3-4 doze;
   - antidot intoxicație cu acetaminofen (vezi intoxicațiile).
4. **Acid aminocaproic**
   Încărcare 100–200 mg/kg iv sau po, întreținere 100 mg/kg/doză, la 4–6 h, maximum 30 g/zi.
5. **Acid folic cp 5 mg**
   - inițial sugar 15 mcg/kg/doză, maximum 50 mcg/zi, copil 1 mg/kg/doză;
   - întreținere sugar 30–45 mcg/zi, copil 0,1–0,4 mg/zi.
6. **Acid ascorbic (Vitamina C cp 200 mg, fiole inj. 10% 500 mg/5 ml, 200 mg/2 ml)**
   - scorbut po, im, iv, sc 100–300 mg/zi în 1–2 prize minimum 2 săptămâni.
7. **Acid valproic (Convulex cp 150, 300, 500 mg, sirop 50 mg/ml, Depakine cp 200 mg, sirop 57 mg/ml, Orifil sirop 300 mg/5 ml, cp. 150, 300 mg, cp. retard 300, 600 mg, Petilin cp. 200 mg)**
   - po inițial 10–15 mg/kg/zi în 1–2 prize, creşteri cu 5–10 mg/kg/zi la 7 zile, la maximum 60 mg/kg/zi;
   - întreținere 30–60 mg/kg/zi în 1–2 prize.
8. **ACTH fl 50 UI (adrenocorticotrop hormon)**
   - 1–2 UI/kg/zi, im, divizată în 3–4 doze;
   - spasme infantile 5–8 UI/kg/zi im, divizate în 2 doze, 14–21 zile.
9. **Adenozină (Adenocor fiole 3 mg/ml)**
   - TPSV – 0,1–0,2 mg/kg iv rapid, 1–2";
   - doza se poate creşte cu 0,05 mg/kg, la fiecare 2', la maximum 0,25 mg/kg (sau 12 mg/doză) sau până la reintrare în ritm sinusal.
10. **Adrenalină fiole 1‰**
    - soluție apoasă sc 0,01–0,025 ml/kg, maximum 0,5 ml;
    - stop cardiac 0,01 ml/kg iv sau pe sondă endotraheală;
    - inhalații soluție 1% (10 mg/ml sau 1:100) 7,5 ml.
11. **Albastru de metilen soluție 1‰**
    - 1–2 ml/kg iv lent.
12. **Albumina umană 5% (50 mg/ml) 20% (200 mg/ml) 25% (250 mg/ml)**

   - 0,5–1 g/kg/doză iv în 30–120", maximum 25 g/doză;
   - soluția 25% contraindicată la nou–născut (risc de HIC)
13. **Alopurinol (Milurit, Zyloric cp 100, 300 mg)**
    - 10–20 mg/kg/zi po, în 2 prize, maximum 800 mg/zi
14. **Aluminium hidroxid gel**
    - 15–30 ml po la mese.
15. **Ambroxol (Mucosolvan sirop 750 mg/100 ml, cp 30 mg)**
    - < 2 ani 5–0 pic x 3/zi, 2–5 ani 10–20 pic x 3/zi, > 5 ani 20–30 pic x 3/zi.
16. **Aminofilina (Miofilin caps, cp 100 mg, fiole 24 mg/ml)**
    - Încărcare iv 6 mg/kg în 20', întreținere PEV continuă nou–născuți 0,2 mg/kg/h, 6 săptămâni–6 luni 0,5 mg/kg/h, 6 luni–1 an 0,6–0,7 mg/kg/h, 1–9 ani 1–1,2 mg/kg/h, 9–12 ani 0,9 mg/kg/h, 12 ani 0,7 mg/kg/h, dozele de mai sus se pot administra şi iv în 4–6 prize.
    - po sugari 24 mg/kg, 1–9 ani 27 mg/kg/zi în 4–6 prize, 9–12 ani 20 mg/kg/zi în 4 prize, 12–16 ani 16 mg/kg/zi în 4 prize.
    - Apnee neonatală încărcare 5–6 mg/kg iv, întreținere 1–2 mg/kg/doză la 6–8 h iv sau po.
17. **Amiodarone (Cordarone tb 200 mg, susp 5 mg/ml, inj. 50 mg/ml sau 15 mg/ml)**
    - po < 1 an 10 mg/kg/zi la 12 h, 7–10 zile (încărcare), 5 mg/kg/zi întreținere.
    - iv mg/kg în 30–60' apoi 5 gamma/kg/min sau 20 mg/kg/zi.
18. **Amlodipina (Norvasc tb. 2,5, 5, 10 mg)**
    - 0,1–0,2 mg/kg/zi creştere la 0,3 mg/kg/zi.
19. **Amobarbital sodic cp 100 mg**
    - po 3–6 mg/kg/zi în 2–4 prize.
20. **Acid acetilsalicilic (Aspirin, Acisalic, Europirin, Upsarin cp. 100, 300, 500 mg, cp. eferv 325, 500 mg)**
    - Este de evitat administrarea sub 7 ani
    - Antitermic, analgezic 10 mg/kg po la 6 h
    - Antiinflamator 50–100 mg/kg/zi, pentru o salicilemie de 20–25 mg%
21. **Atenolol (Tenormin tb. 25, 50, 100 mg, suspensie 2 mg/ml, inj 0,5 mg/ml)**
    - po 1–1,2 mg/kg/zi, maximum 2 mg/kg/zi.
22. **Atropină (Atropina sulfurică fiole 1 ml 1‰ – adulți, fiole 1 ml 0,25‰ – copii, Foladon 0,25 mg alcaloizi totali din rădăcină de Belladona)**
    - 0,005–0,02 mg/kg sau po, maximum 0,4 mg
23. **Aurotiomalat de sodiu (Tauredon inj. 10, 20, 40 mg/ml)**
    - 25–50 kg 5 mg la 7 zile, se creşte la 10 mg, doza maximă 20 mg la 7 zile

– > 50 kg 5 mg la 7 zile im, se creşte la 10 mg, apoi la 20 mg, maximum 50 mg la 7 zile.

24. Azatioprin (Imuran cp. 50 mg, inj 50 mg/flac)
– iniţial 3–5 mg/kg/zi po, iv
– întreţinere 1–3 mg/kg/zi po, iv

25. Bromura de ipratropium (Atrovent 20 mcg/doză, sol inhal 0,26 mg/ml)
– inhalator < 12 ani 1–2 puff–uri de 3–4 ori/zi, > 12 ani 2–3 puff–uri de 4 ori/zi, maximum 12 puff–uri/zi
– nebulizări sugar şi copil mic 1 ml de 3–4 ori/zi, > 12 ani 1–2 de 3–4 ori/zi

26. Beclometazonă (Becotide inhalator 50 mcg/puff)
– astm bronşic 1–2 puff–uri la 4–6 h

27. Bisacodyl (Dulcolax) tb 5 mg, sup. 5, 10 mg, clismă 10 mg/30 ml.
– po 0,3 mg/kg/zi sau 5–10 mg cu 6 h înaintea efectului dorit.
– rectal < 2 ani 5 mg. 2–11 ani 5–10 mg, > 11 ani 10 mg

28. Butenoside (Pulmicort inhalator 200 mcg/puff)
– > 6 ani 1 puff la 12 h, maximum 4 puff–uri/zi

29. Butilscopolamoniu bromură (Scobutil cp. 10 mg. supoz. 0,0075 g – copil, 0,01 g – adulţi, fiole sol. 1%, Buscopan dj. 10 mg, fiole 10 mg/ml)
– > 3 ani 5–10 mg de 1–3 ori/zi po, 2.5 mg de 1–3 ori/zi im, 7,5–22,5 mg/zi rectal.

30. Bromhexina (Brofimen, Bromhexin) cp 8, 12 mg, sol int 0,2, 0,8%
– 1–4 ani 8 mg/zi în 2 prize, 5–10 ani 12–16 mg/zi în 3–4 prize, > 10 ani 12–24 mg/zi în 3 prize

31. Calcitonină (Miacalcic f. 50 UI/ml)
– *Osteogenesis imperfecta* 6 luni – 15 ani 2 UI/kg/doză im, sc de 3 ori/săptămână cu supliment po de calciu.

32. Clorură de calciu (27% Ca elemental)
– Nou–născut 0,3 g/kg/zi po, soluţie 2–5%
– Sugari 1–2 g/zi po, ca soluţie diluată.
– Copii 2–4 g/zi po

33. Calciu carbonic (40% Ca elemental)
– doze (mg Ca elemental) în hipocalcemii
– nou–născut 50–150 mg/kg/zi la 4–6 h po, maximum 1 g/zi
– copii 45–65 mg/kg/zi po, la 6 h.

34. Calciu gluconic soluţie 10% (9% Ca elemental) fiole, 5, 10 ml
– 6–30 luni 2–5 ml/zi, 30 luni – 15 ani 5–10 ml/zi divizat în 2–3 doze, iv lent;
– stop cardiac 0,3–1 ml/kg iv foarte lent, cu oprirea administrării în caz de bradicardie.

35. Calciu lactic cp. 500 mg (13% Ca elemental)
– 1–4 cp/zi în 2– 4 prize po.

36. Calciparina 5000 UI/0,2 ml, 12500/0,5 ml, 25000 UI/ml
– 5000 UI/la 12 h, sc.

37. Captopril (Captopril, Tensiomin cp. 12,5, 25, 50 mg)
– nou–născuţi 0,1–0,4 mg/kg/zi po la 6–8 h.
– sugari, preşcolari iniţial 0,15–0,3 mg/kg/doză creştere progresivă la maximum 6 mg/kg/zi, în 1–2 prize.
– copii mari 12,5–25 mg/doză po de 2–3 ori/zi, creştere la 7 zile cu câte 25 mg/doză până la maximum 450 mg/zi.

38. Carbamazepina (Tegretol cp. 200, 400 mg, sirop 100 mg/5 ml, supoz. 125, 250 mg, Carbamazepin, Stazepine, Finlepsin, Neurotrop, Taver cp. 200 mg, Finlepsin retard, cp. 200, 400 mg, Neurotrop retard cp. 300, 600 mg.
– < 6 ani, iniţial 10–20 mg/kg/zi po în 2–3 doze, se creşte la 5–7 zile până la 35 mg/kg/zi.
– 6–12 ani iniţial 10 mg/kg/zi po în 2 doze, până la maximum 100 mg/doză de 2 ori/zi.
– Doze de întreţinere 20–30 mg/kg/zi po în 2–4 doze. Doza medie de întreţinere 400–800 mg/zi, maximă 1000 mg/zi.
– > 12 ani iniţial 200 mg de 2 ori/zi, creştere cu 200 mg/zi la 7 zile, în 2–4 doze, până la obţinerea efectului. Întreţinere 800–1000 mg/zi po în 2–4 doze. Doza maximă 1000 mg/zi.

39. Carbocisteina (Estival, Mucosol, Mucotreis, Rhinathiol) sirop 125, 250 mg/5 ml, caps 375 mg, sirop 2% – 100 mg/5 ml, 5%–250 mg/5ml.
– 10–15 mg/zi, po în 2–3 prize

40. Carnitina (Carnil, Carnitene, Eucar, Miocor sol. uz int. 10%)
– po 50–100 mg/kg/zi, în 2–3 prize, cu creştere lentă la maximum 3 g/zi.

41. Cărbune activat
– 0,5 g/kg po diluat în apă, po sau pe sondă orogastrică
– vezi şi cap. intoxicaţiile

42. Cetirizine (Zyrtec tb. 5, 10 mg, sirop 5 mg/5ml)
– 2–5 ani iniţial 2,5 mg, maximum 5 mg/zi

43. Clonazepam (Rivotril cp. 0,5, 2 mg, Clonazepam cp. 2 mg)
– Sugar 1–3 mg/zi, preşcolari 2–6 mg/zi, şcolari 3–6 mg/zi.

44. Cloralhidrat (sirop 250 sau 500 mg/5 ml)
– hipnotic 12,5–50 mg/kg (maximum 1 g) po sau intrarectal
– sedativ 4–20 mg/kg (maximum 1 g) po sau intrarectal
– se poate repeta după 1 h, apoi la 6–8 h.

45. Clorambucil (Leukeran cp. 2,5 mg)
– 0,1–0,2 mg/kg/zi po

46. Clorfeniramin maleat (Clorfeniramin cp 4 mg)
– medie 0,35 mg/kg/zi po la 4–6 h

- 2–6 ani 1 mg/kg/doză la 4–6 h, maximum 6 mg/zi
- 6–12 ani 2 mg/kg/doză po la 4–6 h, maximum 12 mg/zi
- > 12 ani 4 mg/kg/doză la 4–6 h po, maximum 24 mg/zi.

47. Clorpromazină (Clordelazin dj 25 mg, Largactil inj 5 mg/ml, Plegomazin dj 25 mg, inj 25 mg/ml)
- po 0,5 mg/kg la 4–6 h
- im copii > 5 ani 0,5 mg/kg la 6–8 h, nu peste 40 mg/zi, 5–12 ani maximum 75 mg/zi.

48. Cimetidină (Tagamet, Cimetidin cp. 100, 200, 300, 400, 800, sirop 300 mg/5 ml, inj 150 mg/ml)
- > 1 an 20–30 mg/kg/zi în 2–3 prize po sau iv.

49. Clonazepam tb 0,5, 1,2 mg, susp. 100 mcg/ml
- 0,01 mg/kg/zi în 3 prize, se creşte progresiv la 0,1–0,2 mg/kg/zi.

50. Clonidina (Haemiton cp 75 mcg. Clonidina 75, 100, 150 mcg)
- po 5–7 mcg/kg/zi în 2–4 prize, creştere la 5–7 zile până la 5–25 mcg/zi, în 4 prize, maximum 0,9 mg/zi.

51. Codein phosphat cp. 15 mg
- contraindicat < 5 ani
- antitusiv 600–900 mcg/kg/zi în 3– 4 prize po.

52. Cromolin sodium (Intal caps. 20 mg)
- 1 caps. la 6 h inhalator (spinhaler)

53. Ciclofosfamidă (Endoxan cp, dj 50 mg, pulb inj 100, 200, 500 mg)
- 2–8 mg/kg/zi po sau iv sau 20–50 mg/kg/săptămână

54. Ciproheptadin (Periactin 2 mg/5 ml, Peritol sirop 2 mg/5 ml, tb. 4 mg)
- 0,25–0,50 mg/kg/zi po divizate în 3–4 prize
- doze maxime 12 mg/zi (2–6 ani), 16 mg/zi (7–14 ani)

55. Cisapride (Prepulsid, Coordinax sirop 1 mg/ml, cp 10 mg(
- nou–născut 0,1–0,2 mg/kg/doză la 6–12 h po
- sugari, copii 0,2–0,3 mg/kg/doză de 3–4 ori/zi po, maximum 10 mg/doză

56. Colecalciferol (Vigantol oil sol. int 1 ml = 30 pic = 20.000 UI vitamina D3, Vigantoletten 500, 1000 UI vitamina D3, Vitamina D3 hidrosolubilă fiole 1 ml 200.000, 2 ml 600.000 UI vitamina D3, fiole buv. 600.00 UI/ml)
- Profilaxie rahitism 200.000 UI la 2 luni im, 500–1000 UI po zilnic.
- Curativ 200.000 UI/zi 2–3 administrări la 2 zile interval po sau im sau 5000–15.000 UI/zi po în 2–3 prize 3–6 săptămâni, asociat cu calciu po.

57. Cyclosporina (Sandimune inj 50 mg/ml, Sandimune Neoral), sol. 100 mg/ml, caps 25, 50, 100 mg
- Dozele dependente de indicaţia terapeutică, în medie, iniţial 10 mg/kg po apoi 5–10 mg/kg/zi.

58. Deferoxamină (Desferal) pulb inj 500 mg
- im 90 mg/kg la 8 h (maximum 1 g)
- iv 15 mg/kg/h PEV continuă

59. Desmopresina (Adiuretin pic nazale sol. 0,01%)
- instilaţii nazale 0,05–0,3 ml/zi (5–30 mcg/zi)

60. Dexametazona (Dexa–Allvoran fiole 4 mg/ml, Dexametazon sodium 8 mg/2 ml)
- ECA, laringită 0,5–2 mg/kg/zi iv în 4 prize
- Antiinflamator 0,08–0,3 mg/kg/zi iv în 2– 4 prize

61. Diazepam cp 2, 5, 10 mg, fiole 5 mg/ml, sol. rectală (Desitin) 5, 10 mg/2,5 ml
- po 0,12–0,8 mg/kg/zi în 4 prize
- iv 0,04–0,2 mg/kg/doză lent, maximum 2 mg/kg/zi

62. Diclofenac cp 25, 50, cp retard 75, 100 mg, supoz 20, 40, 50, 100 mg, inj 25 mg/ml
- 1–3 mg/kg/zi la 6 h

63. Diazoxid
- 3–5 mg/kg iv bolus în venă periferică, în 30 secunde, se poate repeta la 30 min., apoi la fiecare 2–5 h. Monitorizarea pentru retenţie de Na şi hiperglicemie.

64. Dihydrotachysterol (AT10, Tachistin 1 mg/ml)
- hipoparatiroidism: nou–născut 0,05–0,1 mg/zi po, sugar, copil mic iniţial (4 zile) 1–5 mg/zi x apoi 0,5–1,5 mg/zi.
- osteodistrofie renală 0,1–0,5 mg/zi po

65. Difenhidramin (Benadryl fiole 10, 50 mg/ml)
- po 4–6 mg/kg/zi divizat în 3–4 doze, maximum 300 mg/zi
- iv lent 1 mg/kg ca antidot pentru toxicitatea fenotiazinelor.

66. Digoxin (Digoxin cp 0,25 mg, fiole 0,50 mg/2 ml, Lanoxin inj. 0,50 mg/2 ml, sol. buv. 0,05 mg/ml)
- 1–14 zile: saturaţie 0,03–0,05 mg/kg/zi, întreţinere 0,005–0,01 mg/kg/zi, în 1–3 prize
- 14 zile – 2 ani: saturaţie 0,06–0,08 mg/kg/zi, întreţinere 0,008–0,02 mg/kg/zi, în 1–3 prize
- 2–10 ani: saturaţie 0,04–0,06 mg/kg/zi, întreţinere 0,012–0,02 mg/kg/zi, în 1–3 prize.

67. Dihidralazina (Hipopresol) dj 25 mg
- po 0,15 mg/kg de 4 ori/zi

68. Diosmectita (Smecta plicuri cu pulb. suspend 3,925 g)
- < 1 an 1 pachet/zi, 1–2 ani 1–2 pachete/zi, > 2 ani 2–3 pachete/zi în 2– 4 prize

69. Dobutamina (Dobutrex fl 250 mg/20 ml, 250 mg/50 ml)
- PEV continuu 0,5–2,5–15 mcg/kg/min, maximum 40 mcg/kg/min

70. **Domperidon (Motilium cp. 10 mg)**
- po 0,2–0,4 mg/kg la 4–8 h
- intrarectal 4 mg/kg/zi

71. **Dopamină fiole 10, 20, 40 mg/ml**
- doza minimă 2–5 µg/kg/min PEV continuă
- doza medie 5–15 µg/kg/min
- doza maximă 20–50 µg/kg/min

72. **Efedrină cp 50 mg, fiole 1,5%**
- 0,5–1 mg/kg, po se poate repeta la 4–6 h
- iv 50 mg/litru, cu ajustarea ritmului după răspuns.

73. **Emla (cremă sau plasturi cu lidocaină 25 mg/g, prilocaină 25 mg/g)**
- Anestezic local pentru tehnici de investigație invazive, se aplică cu 1 h înaintea intervenției

74. **Enalapril (Enap cp. 5, 10, 20 mg, fiole 1,25 mg/ml)**
- po sugar, copil: 0,1 mg/kg/zi, în 2–4 prize, creştere în decurs de 14 zile. Doza maximă 0,5 mg/kg/zi.
- iv 0,005–0,01 mg/kg/doză, la 8 h

75. **Enzime digestive (Festal–lipază pancreatică 6000 U, amilază 4500 U, proteaze 300 U, Panzytrat–lipază 10000, 20000, 25000, amilază 9000, 18000, 22500 U, proteaze 500, 1000, 1250 U)**

76. **Ergocalciferol (Sterogyl sol. int 400 UI/picătură, Vitamina D2 fiolă inj. 600.000 UI/ 1 ml, fiolă buv. 600.000/3 ml, sol. uleioasă buv. 15.000 UI/ml)**
- Profilaxie rahitism 200.000 UI la 2 luni im, 500–1000 UI po zilnic.
- Curativ 200.000 UI/zi 2–3 administrări la 2 zile interval po sau im sau 5 000 – 15 000 UI/zi po în 2– 3 prize 3–6 săptămâni, asociat cu calciu po.

77. **Etosuximida (Suxilep, Petindan caps. 250 mg, Petinmid caps. 250 mg, sirop 50 mg/ml)**
- 0,25–0,5 g/zi, în 2 prize, înaintea mesei, po.

78. **Famotidina (Famodin cp 20, 40 mg)**
- iv inițial 0,6–0,8 mg/kg/zi la 8–12 h, până la maximum 40 mg/zi
- po inițial 1–1,2 mg/kg/zi la 8–12 h, până la maximum 40 mg/zi.

79. **Fenitoin (Fenitoin cp 100 mg, Phenhydan soluție PEV 10 mg/ml, sol inj 50 mg/ml)**

Status convulsiv
- încărcare 15–20 mg/kg iv. maximum 1 500 mg/zi.
- întreținere nou–născut inițial 5 mg/kg/zi po/iv la 12 h apoi 5–8 mg/kg/zi la 12 h, 6 luni – 3 ani, 8–10 mg/kg/zi, 4–6 ani 7,5–9 mg/kg/zi, 7–9 ani 7–8 mg/kg/zi, 10–16 ani 6–7 mg/kg/zi.

Antiaritmic (secundar intoxicații digitalice)
- încărcare 1,25 mg/kg iv la 5', până la un total de 15 mg/kg/zi.
- întreținere iv/po 5–10 mg/kg/zi în 2 prize.

80. **Fenobarbital cp 15 mg, 100 mg, fiole 2 ml 10% (im)**
- 3–5 mg/kg/zi

81. **Fitomenadiona (Fitomenadiona, Konakion fiole 10 mg/ml)**
- nou–născut, sugar 1 mg/kg
- 1–15 ani 5–10 mg/zi

82. **Fluticason (Flixotide aerosoli 25, 50, 125, 250 mcg/doză, pulb, inhal, 50, 100, 250, 500 mcg/doză)**
- 100–200 mcg/zi

83. **Fluor (Zymafluor, Dentaflux cp. 0,25, 0,50, 1 mg)**
- 6 luni – 3 ani 0,25 mg/zi
- 3–6 ani 0,50 mg/zi
- 6–16 ani 1 mg/zi

84. **Fier săruri**
- 4–6 mg fier elemental/kg/zi po în 3 doze (vezi capitolul anemii)

85. **Furosemid (Furosemid, Lasix cp. 40 mg, fiole 20 mg/2 ml)**
- doza medie 1 mg/kg iv, im sau po
- nou–născut iv 0,5–1 mg/kg/doză la 8–12 h, maximum iv 2 mg/kg/doză, po 6 mg/kg/doză
- sugar, copil 0,5–2 mg/kg/doză la 6–12 h, maximum 6 mg/kg/doză.

86. **Gabapentin (Neurontin caps. 100, 300, 400 mg)**
- > 12 ani 300 mg/zi seara (ziua 1), 600 mg/zi în 2 prize (ziua 2), 900 mg/zi în 3 prize (ziua 3). Doze eficiente terapeutic 900–1800 mg/zi (vezi şi cap. epilepsia)

87. **Glucagon (Glucagon, Glucagen pulb. inj 1 mg)**
- nou–născuți 0,025–0,1 mg/kg/doză iv. Se poate repeta la 30 min, maximum 1 mg/doză.
- copii 0,03–0,1 mg/kg/doză sc, im sau iv, se poate repeta la 20 min, maximum 1 mg/doză.

88. **HCG gonadotropină corionică umană (Pregnyl fiole 500, 1500 UI/ 2 ml, 5000 UI/1ml)**
- 500–1000 UI im de 2–3 ori/săptămână, 5–8 săptămâni.

89. **Hidrocortizon hemisuccinat (fiole 25 mg/5 ml)**
- inițial 4–8 mg/kg/doză iv, maximum 250 mg, întreținere 8 mg/kg/zi în 4 prize iv.

90. **Heparină 5 000 UI/ml**
- 50–100 UI/kg iv încărcare, se poate continua cu PEV 10–25 UI/kg/h sau 40–100 UI/kg sc, la 4 h
- se monitorizează dozarea cu TC şi TPTP
- poate prelungi coagularea timp de 24 h

91. **Hidroclorotiazida (Nefrix cp. 25 mg)**
- < 6 luni 2–3 mg/kg/zi po în 2 prize
- > 6 luni 2 mg/kg/zi în 1–2 prize

92. **Hidroxizin (Atarax cp, dj 25 mg, sirop 10 mg/5 ml, inj 50 mg/ml)**
- po 1–2 mg/kg/zi în 3 prize

93. Ibuprofen (Nurofen, Marcofen cp 200, 400, 600 mg, supoz 500 mg, sirop 100 mg/ml)
- Analgezic, antipiretic 5–10 mg/kg/doză, la 6–8 h po, maximum 40 mg/kg/zi
- ARJ 30–50 mg/kg/zi po la 6 h, maximum 2 400 mg/zi.

94. Indometacin caps 25 mg, sup 50 mg, fiole 1 mg
- Închiderea CA la nou–născut 0,1–0,25 mg/kg la 12–24 h, în total 3 doze. Monitorizare semne vitale şi debitul urinar.
- Antiinflamator > 14 ani 1–3 mg/kg/zi po. în 3–4 prize, maximum 200 mg/zi.

95. Izoprenalina (Izoprenalin fiole 0,2 mg/ml, Bronhodilatin cp. 10 mg)
- Astm 2–5 mg sublingual la 6 h.
- 5–15 inhalaţii din soluţie 1/200, maximum 0,5 ml.
- Stop cardiac, hipotensiune vezi urgenţe.

96. Ketotifen (Ketof, Frenastma sirop 1 mg/5 ml, cp 1 mg)
- 6 luni – 3 ani (< 12 kg) 0,5 mg/zi în 2 prize,
- > 3 ani 1 mg/zi de 2 ori, doza se poate dubla la 3–5 zile.

97. Lamotrigin (Lamictal cp. mastic. 5, 25, 100 mg, cp 50, 100 mg)
- 2–15 mg/kg/zi (vezi epilepsia).

98. Lidocaină (Xilina sol. inj 1%)
- Aritmii ventriculare 1 mg/kg iv lent, se poate repeta după 5–10 min
- PEV cu 20–50 mg/kg/min, după doza de încărcare.

99. Loperamide (Imodium caps. 2 mg)
- 2–6 ani 1 mg po de 3 ori/zi,
- 6–8 ani 2 mg po de 2 ori/zi,
- 8–12 ani 2 mg po de 3 ori/zi,
- diareę cronică 0,08–0,24 mg/kg/zi de 2–3 ori/zi, maximum 2 mg/doză.

100. Loratidine (Claritine cp 10 mg, sirop 1 mg/ml)
- > 3 ani 5 mg/zi (< 30 kg),
- > 30 kg 10 mg/zi priză unică.

101. Manitol 20%
- edem cerebral acut 1–3 g/kg PEV lentă.

102. Metaproterenol (Alupent)
- Aerosoli 2–3 puff–uri la 3–4 h, maximum 12 puff–uri/zi.
- Nebulizări 0,1–0,3 ml din soluţia 5% + 2,5 ml SF, la 4–6 h.
- Soluţii pentru o administrare sugari 2,5 ml din soluţie 0,4%, copii 2,5 ml din soluţie 0,6%.
- po < 2 ani 0,4 mg/kg/doză, 2–6 ani 0,33–0,85 mg/kg/doză, 6–9 ani 10 mg/kg/doză, 9 ani 20 mg/kg/doză, la 6–8 h.

103. Metamizol (Algocalmin sup 300 mg, cp 500 mg, fiole 500 mg/ml, Novalgin cp 500 mg, sirop 50 mg/ml, supoz 1 g)

104. Metaraminol
- sc sau im 0,04–0,2 mg/kg,
- iv 0,3–2 mg/kg în 500 ml soluţie, cu monitorizarea TA.

105. Methotrexat (Antifolan cp 2,5 mg, flac. inj 5, 50 mg)
- po sau im 0,12 mg/zi
- 0,25–0,5 mg/kg/săptămână intrarahidian
- iv 3–5 mg/kg doză unică, la 2 săptămâni

106. Metilprednisolon (Solu–Medrol fl. 250, 500 mg, Depo–Medrol 40 mg/ml)
- 4–20 mg/kg iv lent, im, se poate repeta la 2–6 h.

107. Metoclopramid soluţie 0,1 mg/3 pic., cp 10 mg, fiolă 5 mg/ml
- Reflux GE sau disfuncţii motorii GI sugari şi copii 0,1–0,2 mg/kg/doză de până la 4 ori/zi, maximum 0,8 mg/kg/zi
- Antiemetic po
- Antiemetic (chimioterapie) 1–2 mg/kg/doză la 3–6 h iv, im, po.

108. Montelukast (Singulair cp 5, 10 mg)
- 6–14 ani 5 mg/zi
- > 15 ani 10 mg/zi.

109. Naloxon
- 0,01 mg/kg iv (uzual), în depresie majoră respiratorie prima doză 0,4 mg (< 5 ani), 0,8 mg (> 5 ani), în lipsa răspunsului 2–4 mg iv pentru contracararea supradozării de opiacee.

110. Naproxen (Naproxen cp 500 ml, Nycopren 250, 500 mg, Sanoprox 150, 500 mg, Nopain susp. 125 mg/5 ml)
- analgezic - 2 ani 5–7 mg/kg/doză la 8–12 h po.
- ARJ 10–20 mg/kg/zi la 12 h po. maximum 1 250 mg/zi.

111. Nedocromil sodium (Tilade 2 mg/doză)
- > 12 ani 2 puff–uri de 4 ori/zi, reducere la 2–3 prize/zi în caz de ameliorare

112. Nifedipin (Adalat cp. 30, 60 mg, Nifedipin cp. 10 mg, Nifedipin retard cp. 20 mg)
- HTA 0,25–0,5 mg/kg/doză la 4–6 h po/sublingual, maximum 10 mg/doză sau 3 mg/kg/zi.
- Cardiomiopatie hipertrofică 0,5–0,9 mg/kg/zi la 6–8 h po/sublingual

113. Omeprazole (Omeran caps 20 mg, Losec caps 10, 20 mg, pulb. inj 40 mg/10 ml)
- iniţial 0,6–0,7 mg/kg/doză po priză unică, se poate ceşte la 0,6–0,7 mg/kg/doză po de 2 ori/zi. Dozee eficiente 0,3–3,3 mg/kg/zi.

114. Oxeladina (Paxeladine sirop 0,2 g%, gelule 40 mg)
- până la 4 ani 1 măsură sirop/10 kg/zi, 4–15 ani 2–3 măsuri/zi

115. Papaverina (Papaverina cp. 50, 100, 200 mg. sol. inj. 40 mg/ml)
- 6 mg/kg/zi în 3– 4 prize.

116. Piracetam (Nootropil cp 400 mg, caps 400, 800 mg, sol buv 20%, inj 1 g/5 ml, sol PEV 12 g/60 ml)
– 30–50 mg/kg/zi în 3 prize

117. Piritinol (Encefabol dj 100 mg, susp 80,5 mg/5 ml)
– 100–200 mg/zi

118. Prednisolon (Solu–Decortin inj. 50, 250 mg administrare iv, Supercortizol 25 mg/ml administrare im)
– 1 mg/kg/zi

119. Prednison (N–Prednison, Prednison cp. 5 mg)
– 1–2 mg/kg/zi în 1–4 prize po

120. Prometazina (Romergan) dj 30 mg, sirop 5 ml/mg, fiole 25 mg/ml
– 0,5–1 mg/kg/zi

121. Propifenazona supoz 100, 200, 300 mg, caps 100 mg, cp 300 mg
– 20–30 mg/kg/zi în 3–4 prize

122. Propranolol (Propranolol, Inderal cp 10, 40, 80 mg, fiole 1 mg/ml)
– HTA po 0,5–1 mg/kg/zi în 2–4 prize, se poate crteşte la 3–5 zile, maximum 8 mg/kg/zi.
– Aritmii iv 0,01–0,1 mg/kg/doză bolus în 10', repetat la 6–8 h, maximum 1 mg/doză (sugar), 3 mg/doză (copil), po 0,5–1 mg/kg/zi în 3–4 prize, creştere la 3–5 zile, doze uzuale 2–4 mg/kg/zi în 3–4 prize, maximum 60 mg/zi sau 16 mg/kg/zi
– Profilaxia migrenei < 35 kg 10–20 mg po de 3 x /zi, > 35 kg 20–40 mg po de 3 x /zi.
– Crize hipoxice în tetralogia Fallot iv lent 0,15–0,25 mg/kg/doză, se mai poate repeta după 15', po 2–4 mg/kg/zi în 4 prize, se poate creşte la 4–8 mg/kg/zi în 4 prize, maximum 15 mg/kg/zi sub monitorizare atentă.
– Tirotoxicoză nou–născuți 2 mg/kg/zi po în 2–4 prize, adolecenți iv 1–3 mg/doză în 10' se poate repeta la 4–6 h, po 10–40 mg/doză, la 6 h.

123. Ranitidin HCl (Zantac sirop 15 mg/ml, fiole 25 mg/ml, cp 75, 150, 300 mg, cp efervescente 150 mg)
– po nou–născut 2–4 mg/kg/zi, sugar şi copil 4–5 mg/kg/zi la 8–12 h, maximum 6 mg/kg/zi.

124. Salbutamol (Ventolin tb 2 şi 4 mg, retard 4 şi 8 mg, soluție 2 mg/5 ml, inhalator 100 mcg/puff, soluție nebulizare 0,5% (5 mg/ml), soluție nebulizare prediluată 2,5 mg/3 ml SF)
– po 0,3 mg/kg/zi în 3 doze, maximum 12 mg/zi
– 6–11 ani 6 mg/zi în 3 doze, maximum 24 mg/zi
– 12 ani 2–4 mg/doză de 3–4 ori/zi, maximum 32 mg/zi
– inhalator 1–2 puff (90–180 mcg) la 4–6 h
– nebulizare < 1 an 0,05–0,15 mg/kg/doză la 4–6 h, 1–5 ani 1,25–2,5 mg/doză la 4–6 h, 5–12 ani, 2,5 mg/doză la 4–6 h, > 12 ani 2,5–5 mg/doză la 6 h

125. Spironolactona (Aldactone dj 50 mg, caps. 100 mg, inj. 20 mg/ml, Spironolactona dj. 25 mg)
– diuretic 1–3,3 mg/kg/zi la 6–12 h po
– hiperaldosteronism primar 125–375 mg/m^2/zi, la 6–12 h po

126. Levotiroxina (Euthyrox cp. 25, 50, 100, 200 mcg, L.Thyroxin cp. 25, 100 mcg)
– dozele dependente de importanța deficitului, în medie: nou–născut 5–6 mcg/kg/zi, copil 3 mcg/kg/zi.

127. Trimebutin (Debridat cp 100 mg, susp 24 mg/5 ml)
– 1 mg/kg/zi în 2–3 prize

128. Verapamil (Verapamil cp 40, 80 mg, fiole 5 mg/2 ml, Isoptin dj. 80 mg, cp. 40 mg, fiole 5 mg/2 ml)
– 0–1 an 0,1–0,2 mg/kg, 1–15 ani 0,1–0,3 mg/kg iv în 2–3' sub monitorizare EKG, se poate repeta o dată după 30'. Doza maximă 1–15 ani: 5 mg (prima doză), 10 mg (a doua doză).
– po 4–8 mg/kg/zi în 3 prize

129. Vigabatrin (Gabril cp. 500 mg)
– inițial 40 mg/kg/zi, apoi 80–100 mg/kg/zi po.

130. Tetracosactid (Cortrosyn depot 1 mg/ml, Synacthen 1 mg/ml)
– < 1 an 250 mcg/zi, 1–5 ani 250–500 mcg/zi, 6–12 ani 0,25–1 mg/zi.