M 16

Sub redacția
Prof. dr. MIRCEA MAIORESCU

TRATAT DE pediatrie

VOL. 5

BIBLIOTECA MEDICALĂ
11.967 A
GALAȚI

Introducere în genetică
Nou-născutul
Boli cardiovasculare

În colaborare cu:

EUGEN CIOFU, ION MARIN DÎMBEANU, CONSTANȚA DRAGOMIR, BRADU FOTIADE, CONSTANȚA IACOB, VALERIU IONESCU, MARIANA MĂRDĂRESCU, NICOLAE SERAFIM, MIRCEA STAMATE

EDITURA MEDICALĂ • BUCUREȘTI, 1986

Lista colaboratorilor

CIOFU EUGEN, doctor în Științe medicale, medic primar pediatru, șef de lucrări IMF, Clinica de Pediatrie. Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului, București

DIMBEANU ION MARIN, medic primar, pediatru, șeful secției de Nou-născuți, Spitalul Clinic de Femei „Giulești", București

DRAGOMIR CONSTANȚA, doctor în Științe medicale, medic primar pediatru, asistent universitar IMF, Clinica de Pediatrie, Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului, București

FOTIADE BRADU, doctor în Științe medicale, șef de lucrări IMF, șeful Departamentului de explorări funcționale, medic primar, Spitalul clinic „Fundeni", București

IACOB CONSTANȚA, doctor în Științe medicale, medic primar pediatru, șef de secție, Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului București

IONESCU VALERIU, doctor în Științe medicale, medic primar cardiolog la Institutul de Fiziologie normală și Patologică, Spitalul „Filantropia", București

MAIORESCU MIRCEA, doctor în Științe medicale, prof. dr., șeful Clinicii de Pediatrie IMF, a Spitalului Clinic de Copii al Municipiului București

MĂRDĂRESCU MARIANA, asistent universitar, Disciplina de Farmacologie IMF, București

SERAFIM NICOLAE, doctor în Științe medicale, medic primar pediatru la Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului, București

STAMATE MIRCEA, doctor în Științe medicale, medic primar pediatru, asistent universitar IMF, Clinica de Pediatrie, Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului, București.

CUPRINS

1. INTRODUCERE ÎN GENETICĂ — Constanța Iacob, Mircea Maioreseu

Pag.

1.1. Scurt istoric în genetica umană 21
1.2. Factorii genetici 25
1.2.1. Programul genetic normal 26
1.2.2. Bazele moleculare ale exprimării genetice 26
1.2.2.1. Structura acidului desoxiribonucleic (ADN) 26
1.2.2.2. Codul genetic 31
1.2.2.3. Gena 33
1.2.2.3.1. Structura genei 34
1.2.2.3.2. Caracterul segmentar al genei 35
1.2.2.3.3. Fenomenul de repetare și „mobilitatea" genelor 36
1.2.2.3.4. Metilarea genelor 37
1.2.3. Sinteza proteinelor 37
1.2.3.1. Transcripția 37
1.2.3.2. Transmisia 39
1.2.3.3. Traducerea 39
1.2.3.4. Reglarea sintezei proteice 41
1.2.4. Polimorfismul genomului 42
1.2.5. Permanența mesajului genetic 43
1.2.6. Erori ale programului genetic (mutațiile genetice) 44
1.2.6.1. Tipuri de mutații genetice 45
1.2.7. Transmiterea ereditară a genopatiilor 46
1.2.7.1. Anomalii monogenice 47
1.2.7.1.1. Transmiterea autosomal recesivă 48
1.2.7.1.2. Transmiterea autosomal dominantă 49
1.2.7.1.3. Transmiterea recesivă legată de cromosomul X 51
1.2.7.1.4. Ereditatea dominantă legată de cromosomul X 52
1.2.7.1.5. Ereditatea legată de cromosomul Y 52
1.2.7.1.6. Mutații letale 52
1.2.7.2. Ereditatea poligenică și multifactorială 54
1.2.8. Ereditatea și sistemul HLA 56
1.2.9. Gemelalogia în interacțiunea ereditate-mediu 60
1.3. Cromosomii și anomaliile lor 60
1.3.1. Studiul cromosomilor în interfază 62
1.3.2. Studiul cromosomilor în timpul mitozei (cariotipul) 64
1.3.2.1. Cariotipul uman normal 64
1.3.2.1.1. Clasificare 65

Pag.

1.3.2.1.2. Analiza citogenetică a cromosomilor 66
1.3.2.1.3. Examenul ultrastructural al cromosomilor 67
1.3.2.1.4. Harta genomului 68
1.3.2.2. Anomalii de număr 78
1.3.2.3. Anomalii de structură 80
1.3.2.4. Etiologia anomaliilor cromosomilor 84
1.3.2.5. Diagnosticul anomaliilor cromosomilor 85
1.3.2.5.1. Indicațiile cariotipului 88
1.4. Principalele anomalii ale cromosomilor autosomali 89
1.4.1. Patologia grupului A (cromosomii 1, 2, 3 90
1.4.2. Patologia grupului B (cromosomii (4, 5) 90
1.4.2.1. Anomalii ale cromosomului 4 90
1.4.2.1.1. Deleția brațului scurt (sindromul 4 p—) 90
1.4.2.1.2. Trisomia brațului scurt (trisomia 4 p) 92
1.4.2.2. Anomalii ale cromosomului 5 92
1.4.2.2.1. Deleția brațului scurt (sindromul 5 p— sau maladia „mieunatului de pisică") 92
1.4.2.2.2. Trisomia brațului scurt (trisomia 5 p) 92
1.4.3. Patologia grupului C (cromosomii autosomali 6—12 și cromosomul X) . . . 92
1.4.3.1. Trisomia cromosomului 7 92
1.4.3.2. Trisomia brațului scurt al cromosomului 9 (trisomia 9 p) 94
1.4.3.3. Deleția brațului lung al cromosomului 9 (sindromul 9 q—) 95
1.4.3.4. Deleția brațului scurt al cromosomului 9 (sindromul 9 p—) 95
1.4.3.5. Anomalii ale cromosomului 10 95
1.4.3.6. Anomalii ale cromosomului 11 96
1.4.3.7. Anomalii ale cromosomului 12 96
1.4.4. Patologia grupului D (cromosomii 13, 14, 15) 96
1.4.4.1. Trisomia 13 (sindromul Pătau) 96
1.4.4.2. Deleția brațului lung (sindromul 13 q—) 99
1.4.4.3. Trisomia cromosomului 14 99
1.4.5. Patologia grupului E (cromosomii 16, 17, 18) 99
1.4.5.1. Trisomia cromosomului 18 (sindromul Edwards) 99
1.4.5.2. Deleția cromosomului 18 (sindromul 18 q—) 101
1.4.5.3. Sindromul 18 p- 102
1.4.5.4. Sindromul 18 r, sau cromosom 18 inelar 102
1.4.6. Patologia grupului F (cromosomii 19, 20) 102
1.4.7. Patologia grupului G (cromosomii autosomali 21,22 și cromosomul Y) . . . 102
1.4.7.1. Trisomia cromosomului 21 (sindromul Down) 102
1.4.7.2. Deleția unui cromosom din grupa G (21, 22) sau monosomia G 106
1.4.7.3. Trisomia cromosomului 22 (sindromul Schmidt-Fraccaro sau sindromul Coloboma și atrezia anală) 107
1.5. Anomaliile cromosomilor sexuali 109
1.5.1. Clasificare 109
1.5.2. Anomalii prin deviație de la formula 46 XX la femeie 109
1.5.2.1. Anomalii de număr în formula 46 XX 109
1.5.2.1.1. Sindromul triplo X 109
1.5.2.1.2. Alte polisomii de tipul 48 XXXX, 49 XXXXX 109
1.5.2.1.3. Sindromul Turner sau monosomia X (45 X) sindromul XO, monosomia ovariană) 110
1.5.2.1.4. Mozaicuri X/XX, X/XXX, X/XX/YXX 113
1.5.2.2. Anomalii de structură 113
1.5.3. Anomalii prin deviație de la formula 46 XY la bărbat 113
1.5.3.1. Anomalii legate de cromosomul X 113
1.5.3.1.1. Sindromul Klinefelter (XXY) 113
1.5.3.1.2. Alte polisomii 115
1.5.3.1.3. Bărbați 46 XX 115
1.5.3.2. Anomalii ale cromosomului Y 115
1.5.3.2.1. Sindromul XYY (disomia Y) 115
1.5.3.2.2. Alte polisomii 115

Pag.

1.5.4. Anomalii gonosomice și anomalii ale diferențierii sexuale 116
1.5.4.1. Formula XY/XX 116
1.5.4.2. Formula X/XY (45X/46XY) sau disgenezia gonadică mixtă (în mozaic) . 116
1.6. Anomaliile genetice și cancerul 116
1.7. Genopatii tisulare (histodisplaziile) 118
1.7.1. Mecanisme de producere 118
1.7.1.1. Histodisplazii prin efect genic primar 118
1.7.1.2. Histodisplazii cu efect genic secundar 120
1.7.1.3. Histodisplazii cu efect genic terțiar 120
1.8. Dismorfologia 120
1.8.1. Distrugerile 121
1.8.2. Deformațiile 121
1.8.3. Malformațiile (morfodisplaziile) 122
1.8.3.1. Frecvența și epidemiologia malformațiilor 123
1.8.3.2. Etiologia malformațiilor congenitale 124
1.8.3.2.1. Cauze endogene 124
1.8.3.2.2. Cauze exogene 126
1.8.3.3. Patogenia malformațiilor 129
1.9. Anomaliile genetice în bolile cardiovasculare 130
1.10. Farmacogenetica 130
1.11. Prevenirea bolilor genetice 134
1.11.1. Consultația genetică 134
1.11.1.1. Consultația genetică retrospectivă 135
1.11.1.2. Consultația genetică prospectivă 140
1.11.2. Diagnosticul prenatal 141
1.11.2.1. Indicațiile diagnosticului prenatal 141
1.11.2.2. Metodele de diagnostic prenatal 144
1.12. Tratamentul bolilor genetice 150
1.12.1. Tratamentul prenatal 150
1.12.2. Tratamentul postnatal 150
1.13. Ingineria genetică 151
1.13.1. Tehnologia recombinării ADN 153
1.13.2. Aplicațiile ingineriei genetice 154
1.13.2.1. Sinteza de medicamente 155
1.13.2.1.1. Sinteza insulinei umane 155
1.13.2.1.2. Sinteza hormonului de creștere 157
1.13.2.1.3. Sinteza de interferon 158
1.13.2.1.4. Sinteza de factori antihemofilici 159
1.13.2.1.5. Sinteza de factori ce intervin în sistemul fibrinolitic 159
1.13.2.1.6. Sinteza de alfa-1-antitripsină 160
1.13.2.2. Elaborarea de vaccinuri 160
1.13.2.3. Probe de ADN pentru diagnosticul pre- și postnatal 161
1.13.2.4. Probe de ADN pentru diagnosticarea agenților infecțioși 161
1.13.3. Tehnologia anticorpilor monoclonali 161
1.13.3.1. Aplicații ale anticorpilor monoclonali 162
1.13.4. Gene grefate la animal 163
Bibliografie 163

2. NOU-NĂSCUTUL — Mircea Maloreseu, Ion-Marin Dimbeanu

2.1. Perioada dezvoltării intrauterine 167
2.1.1. Perioada embrionară 167
2.1.2. Perioada fetală 167
2.1.2.1. Fiziologia fetală 167

Pag.

2.1.2.1.1. Fiziologia pulmonului fetal . . . 167
2.1.2.1.2. Circulația fetală . . . 169
2.1.2.1.3. Dezvoltarea sistemului nervos central în timpul vieții intrauterine . . . 171
2.1.2.1.4. Dezvoltarea funcției renale . . . 171
2.1.2.1.5. Metabolismul fetal . . . 172
2.1.2.2. Evaluarea fătului în timpul vieții intrauterine . . . 173
2.1.2.3. Evaluarea funcției placentare . . . 176
2.1.2.4. Evaluarea unității feto-placentare . . . 176

2.2. Adaptarea nou-născutului la viața extrauterină . . . 177
2.2.1. Funcția respiratorie . . . 177
2.2.2. Funcția cardiovasculară . . . 179
2.2.3. Funcția gastrointestinală . . . 180
2.2.4. Funcția renală . . . 180
2.2.5. Adaptarea hematologică . . . 183
2.2.6. Adaptarea imunologică . . . 185
2.2.7. Adaptarea endocrină . . . 187
2.2.8. Adaptarea termică . . . 187

2.3. Nou-născutul cu risc la naștere . . . 188
2.3.1. Factori de risc ce precedă sarcina . . . 188
2.3.2. Factori de risc prezenți în timpul sarcinii . . . 188
2.3.3. Factori de risc ce acționează în timpul nașterii . . . 188

2.4. Suferința fetală acută în timpul travaliului — asfixia la naștere . . . 191
2.4.1. Etiologia și fiziopatologia hipoxiei . . . 191
2.4.2. Diagnosticul hipoxiei . . . 193
2.4.3. Reanimarea nou-născutului . . . 194
2.4.3.1. Secvența manevrelor de reanimare . . . 195
2.4.3.2. Consecințele și prognosticul hipoxiei la naștere . . . 197
2.4.4. Complicațiile hipoxiei neonatale (sindromul postasfixic) . . . 198
2.4.5. Șocul neonatal . . . 198

2.5. Traumatismele mecanice la naștere . . . 199
2.5.1. Leziunile părților moi . . . 199
2.5.2. Leziunile craniene și craniocerebrale . . . 200
2.5.2.1. Encefalopatia traumatică obstetricală . . . 200
2.5.2.2. Bosa serosanguină . . . 200
2.5.2.3. Cefalhematomul . . . 200
2.5.2.4. Hemoragia masivă subaponevrotică . . . 201
2.5.2.5. Paraliziile faciale . . . 201
2.5.2.6. Fracturile oaselor feței (mandibulă, oase nazale, maxilar) . . . 202
2.5.2.7. Leziunile oculare . . . 202
2.5.3. Leziunile traumatice cervicale și ale centurii scapulare . . . 202
2.5.3.1. Fractura de claviculă . . . 202
2.5.3.2. Paraliziile de plex brahial . . . 203
2.5.3.2.1. Paralizia de plex brahial superior (Erb-Duchènne) . . . 203
2.5.3.2.2. Paralizia de plex brahial inferior (de tip Klumpke) . . . 203
2.5.3.3. Paralizia de nerv frenic . . . 204
2.5.3.4. Leziunile mușchiului sternocleidomastoidian (torticolisul muscular) . . . 204
2.5.4. Traumatismele coloanei vertebrale . . . 205
2.5.5. Leziunile organelor abdominale . . . 206
2.5.5.1. Leziunile hepatice . . . 206
2.5.5.2. Ruptura de splină . . . 206
2.5.5.3. Hemoragia suprarenală . . . 206
2.5.6. Leziunile membrelor . . . 207

2.6. Examenul clinic al nou-născutului . . . 207
2.6.1. Observația generală . . . 208
2.6.1.1. Tipul respirației . . . 208

Pag.

2.6.1.2. Comportamentul neurologic . . . 208
2.6.1.3. Tegumentele . . . 211
2.6.2. Examinarea capului și a gîtului . . . 213
2.6.2.1. Craniul mare . . . 213
2.6.2.2. Craniul mic . . . 213
2.6.2.3. Deformări ale craniului . . . 213
2.6.2.4. Tumefacțiile gîtului . . .
2.6.2.5. Ochii . . . 214
2.6.2.6. Urechile și nasul . . . 214
2.6.3. Examenul aparatului respirator . . . 214
2.6.4. Examenul aparatului cardiovascular . . . 215
2.6.5. Examenul abdomenului . . . 217
2.6.6. Examenul organelor genitale . . . 218
2.6.7. Simptome nespecifice . . . 219
2.6.8. Coloana vertebrală . . . 219
2.6.9. Examenul membrelor . . . 220

2.7. Îngrijirea nou-născutului normal . . . 220
2.7.1. În maternitate . . . 220
2.7.2. La domiciliu . . . 222

2.8. Alimentația nou-născutului . . . 224
2.8.1. Nevoile nutritive . . . 225
2.8.1.1. Nevoile energetice . . . 225
2.8.1.2. Necesarul de proteine . . . 226
2.8.1.3. Necesarul de grăsimi . . . 227
2.8.1.4. Necesarul de hidrați de carbon . . . 228
2.8.1.5. Săruri minerale și oligoelemente . . . 228
2.8.1.6. Vitamine . . . 229
2.8.2. Alimentația enterală . . . 230
2.8.2.1. Alimentația la sîn . . . 230
2.8.2.2. Alimentația cu biberonul . . . 235
2.8.2.3. Alimentația prin gavaj . . . 235
2.8.2.4. Alimentația continuă prin sonda nasogastrică . . . 236
2.8.2.5. Alimentația continuă, nasojejunală . . . 236
2.8.2.6. Preparate de lapte folosite în alimentația prematurului . . . 237
2.8.3. Alimentația parenterală . . . 238

2.9. Tulburări de creștere și dezvoltare . . . 243
2.9.1. Stabilirea vîrstei gestaționale . . . 243
2.9.1.1. Tehnica stabilirii vîrstei gestaționale . . . 247
2.9.1.2. Aprecierea vîrstei gestaționale după criterii morfologice . . . 247
2.9.1.3. Aprecierea vîrstei gestaționale după criterii de dezvoltare neurologică 248
2.9.1.4. Curbele de creștere intrauterină . . . 250
2.9.2. Prematuritatea . . . 253
2.9.2.1. Categorii de prematuri . . . 254
2.9.2.2. Prognostic și cauze de deces la prematur . . . 255
2.9.2.3. Prevenirea prematurității . . . 255
2.9.2.4. Tratamentul profilactic al prematurilor . . . 256
2.9.2.5. Complicațiile prematurității . . . 256
2.9.2.6. Criterii pentru externare . . . 258
2.9.3. Copilul mic pentru vîrsta gestațională. Dismaturitatea . . . 258
2.9.3.1. Compoziția corpului dismaturului . . . 259
2.9.3.2. Etiologia dismaturității . . . 259
2.9.3.3. Aspectul clinic al dismaturului . . . 260
2.9.3.4. Tratamentul dismaturității . . . 263
2.9.4. Copilul mare pentru vîrsta gestațională . . . 264
2.9.5. Postmaturitatea . . . 264

Pag.

2.9.5.1. Clasificarea postmaturității (după Clifford) . . . 264
2.9.5.2. Tratament . . . 265
2.9.6. Prognosticul nou-născutului cu greutate mică . . . 265

2.10. Sarcina multiplă . . . 266

2.11. Patologie neonatală . . . 268

2.11.1. Bolile aparatului respirator . . . 268
2.11.1.1. Detresa respiratorie idiopatică (Boala membranei hialine — MMH) . . . 270
2.11.1.2. Sindromul de resorbție întîrziată a lichidului pulmonar fetal . . . 275
2.11.1.3. Sindromul de aspirație pulmonară . . . 275
2.11.1.4. Pneumonia congenitală . . . 278
2.11.1.5. Edemul pulmonar, hemoragic (hemoragia pulmonară) . . . 279
2.11.1.6. Crizele de apnee ale prematurului (apneea idiopatică a nou-născutului) 279
2.11.1.7. Boala pulmonară cronică a prematurului (insuficiența pulmonară cronică a prematurului) . . . 280
2.11.1.8. Pneumotoraxul și pneumomediastinul . . . 281
2.11.1.9. Oxigenoterapia la nou-născut . . . 282
2.11.1.9.1. Fibroplazia retrolentală . . . 282
2.11.1.10. Ventilația pe mască cu pompă manuală de tip AMBU . . . 283
2.11.1.11. Ventilația asistată . . . 283
2.11.1.12. Presiunea pozitivă continuă a CPAP . . . 283
2.11.1.13. Ventilația artificială . . . 285
2.11.1.14. Intubația traheală . . . 287
2.11.1.14.1. Interpretarea rezultatelor dozărilor de gaze la nou-născutul ventilat artificial . . . 288
2.11.2. Bolile cardiace . . . 288
2.11.2.1. Diagnosticul cardiopatiilor congenitale . . . 290
2.11.2.2. Explorări paraclinice . . . 295
2.11.2.3. Cianoza neonatală . . . 297
2.11.2.4. Cardiopatii specifice perioadei neonatale care necesită diagnostic de urgență . . . 303
2.11.2.4.1. Transpoziția arterelor mari . . . 303
2.11.2.4.2. Coarctația de aortă . . . 304
2.11.2.4.3. Sindromul cordului stîng hipoplazic . . . 305
2.11.2.4.4. Boli primare miocardice . . . 305
2.11.2.5. Urgențele cardiologice . . . 307
2.11.2.5.1. Insuficiența cardiacă . . . 307
2.11.2.5.2. Tulburările de ritm cardiac . . . 309
2.11.2.5.3. Persistența canalului arterial la prematurul cu detresă respiratorie idiopatică(membrana hialină) . . . 310
2.11.2.5.4. Sindromul persistenței circulației fetale . . . 312
2.11.2.5.5. Șocul cardiogen . . . 313
2.11.2.5.6. Pneumopericardul . . . 314
2.11.2.6. Chirurgia cardiacă la nou-născut . . . 315
2.11.3. Boli neonatale ale tractului digestiv . . . 315
2.11.3.1. Vărsăturile . . . 315
2.11.3.2. Atrezia de esofag . . . 319
2.11.3.3. Fistula eso-traheală . . . 320
2.11.3.4. Obstrucții congenitale ale tractului digestiv . . . 321
2.11.3.5. Atrezia și stenoza intestinală . . . 321
2.11.3.6. Malrotația intestinului . . . 322
2.11.3.7. Ileusul meconial . . . 322
2.11.3.8. Maladia Hirschsprung . . . 322
2.11.3.9. Malformațiile anorectale . . . 322
2.11.3.10. Lipsa eliminării meconului . . . 325
2.11.3.11. Lipsa eliminării scaunelor de tranziție . . . 325
2.11.3.12. Cauze de abdomen scafoid . . . 325
2.11.3.13. Enterocolita necrozantă (E.N.) . . . 325
2.11.4. Hiperbilirubinemia neonatală . . . 327
2.11.4.1. Encefalopatia hiperbilirubinemică, icterul nuclear . . . 327

Pag.

2.11.4.2. Boala hemolitică . . . 329
2.11.4.2.1. Boala hemolitică prin incompatibilitate Rh . . . 330
2.11.4.2.2. Forme clinice de boală hemolitică prin incompatibilitate Rh . . . 332
2.11.4.2.3. Boala hemolitică prin incompatibilitate ABO . . . 333
2.11.4.2.4. Tratamentul bolii hemolitice a nou-născutului . . . 334
2.11.4.2.5. Alte cauze (mai rare) de icter neonatal . . . 341
2.11.4.3. Îngrijirea generală a nou-născutului icteric . . . 342
2.11.4.4. Icterul fiziologic . . . 343
2.11.4.5. Hiperbilirubinemia prin inhibitori din laptele matern . . . 341
2.11.4.6. Sindromul Lucey-Driscoll . . . 341
2.11.5. Sîngele și coagularea . . . 341
2.11.5.1. Anemia . . . 341
2.11.5.2. Șocul hipovolemic . . . 346
2.11.5.3. Policitemia — sindromul de hiperconcentrație sanguină . . . 348
2.11.5.4. Tulburările de coagulare și bolile hemoragice . . . 348
2.11.5.4.1. Coagulopatii congenitale . . . 349
2.11.5.4.2. Coagulopatii dobîndite . . . 349
2.11.5.4.3. Trombocitopenia . . . 352
2.11.5.4.4. Trombocitopatiile . . . 354
2.11.6. Tulburări ale aparatului urogenital . . . 354
2.11.6.1. Insuficiența renală acută . . . 354
2.11.6.2. Ambiguitatea genitală la nou-născut . . . 358
2.11.6.2.1. Pseudohermafroditismul feminin . . . 360
2.11.6.2.2. Pseudohermafroditismul masculin . . . 360
2.11.6.2.3. Anomalii ale diferențierii sexuale . . . 360
2.11.6.2.4. Criptorhidismul . . . 360
2.11.6.2.5. Tratamentul nou-născutului cu organe genitale ambigue . . . 360
2.11.7. Infecția neonatală . . . 361
2.11.7.1. Rolul colostrului și al laptelui matern în creșterea rezistenței la infecții în perioada neonatală . . . 361
2.11.7.2. Factorii etiologici ai infecției neonatale . . . 362
2.11.7.3. Rolul factorilor materni în infecția neonatală . . . 362
2.11.7.4. Alți factori favorizanți ai infectării neonatale . . . 362
2.11.7.5. Evaluarea metodelor paraclinice de diagnostic în infecția neonatală 362
2.11.7.6. Infecția intrauterină . . . 364
2.11.7.6.1. Infecția cu virusul citomegalic . . . 366
2.11.7.6.2. Infecția rubeolică . . . 366
2.11.7.6.3. Toxoplasmoza congenitală . . . 366
2.11.7.6.4. Infecția herpetică (herpex simplex — HSV) . . . 367
2.11.7.6.5. Sifilisul congenital . . . 358
2.11.7.7. Riscul infecției materno-fetale cu virusul hepatitei B . . . 368
2.11.7.7.1. Sindromul de infecție amniotică . . . 370
2.11.7.8. Septicemia neonatală . . . 371
2.11.7.9. Meningita purulentă . . . 374
2.11.7.10. Infecția cu streptococ B . . . 376
2.11.7.11. Infecția cu Escherichia coli tip K_1 . . . 377
2.11.7.12. Infecția cu Listeria monocytogenes . . . 377
2.11.7.13. Infecția urinară . . . 377
2.11.7.14. Osteomielita . . . 377
2.11.7.15. Infecții cutanate . . . 378
2.11.7.16. Conjunctivita . . . 378
2.11.7.17. Moniliaza (muget) . . . 379
2.11.7.18. Omfalita . . . 379
2.11.7.19. Diareea epidemică a nou-născutului (Enterita) . . . 380
2.11.7.20. Pneumonia . . . 381
2.11.7.21. Factori favorizanți și mijloace de combatere a infecțiilor secundare în serviciile de nou-născuți . . . 382
2.11.7.22. Tratamentul infecțiilor nou-născutului . . . 383
2.11.8. Tulburări endocrine . . . 384
2.11.8.1. Modificări ale secreției hormonului tiroidian la femeia gravidă și la nou-născut . . . 384

BIBLIOTECA MEDICALĂ
11.967 A
GALAȚI

pag.

2.11.8.1.1. Hipotiroidismul congenital . . . 384
2.11.8.1.2. Hipotiroidismul ereditar . . . 386
2.11.8.1.3. Guşa neonatală . . . 386
2.11.8.1.4. Tulburări ale secreţiei tiroidiene materne . . . 386
2.11.8.1.5. Hipotiroidismul matern . . . 386
2.11.8.1.6. Tiroidita maternă . . . 387
2.11.8.1.7. Hipertiroidismul matern . . . 387
2.11.8.1.8. Hipertiroidismul neonatal (tireotoxicoza neonatală tranzitorie) 387
2.11.8.2. Nou-născutul din mamă diabetică . . . 387
2.11.9. Tulburări metabolice la nou-născut . . . 390
2.11.9.1. Hipoglicemia . . . 390
2.11.9.2. Hiperglicemia . . . 397
2.11.9.3. Hipocalcemia . . . 397
2.11.9.4. Hiponatremia . . . 401
2.11.9.5. Hipernatremia . . . 403
2.11.9.6. Hipokaliemia . . . 403
2.11.9.7. Hiperkaliemia . . . 404
2.11.9.8. Hipomagneziemia . . . 405
2.11.10. Boli metabolice congenitale în perioada de nou-născut . . . 406
2.11.11. Tulburări de termoreglare . . . 411
2.11.11.1. Hipotermia . . . 411
2.11.11.2. Hipertermia . . . 416
2.11.11.3. Crizele de apnee ale prematurului şi modificările termice ale mediului . . . 416
2.11.12. Malformaţiile congenitale . . . 417
2.11.12.1. Atrezia choanală . . . 419
2.11.12.2. Hernia diafragmatică . . . 421
2.11.12.3. Anomalii anorectale . . . 422
2.11.2.4. Omfalocelul . . . 422
2.11.12.5. Gastroschizis . . . 423
2.11.12.6. Hidrocefalia . . . 423
2.11.12.7. Meningocelul . . . 423
2.11.12.8. Meningomielocelul . . . 424
2.11.12.9. Probleme ortopedice . . . 424
2.11.12.9.1. Luxaţia congenitală de şold . . . 424
2.11.12.9.2. Piciorul strîmb congenital . . . 426
2.11.13. Tulburări cerebrale . . . 426
2.11.13.1. Hemoragii intracraniene . . . 431
2.11.13.1.1. Hemoragia peri- şi intraventriculară . . . 432
2.11.13.1.2. Hemoragia subdurală . . . 434
2.11.13.1.3. Hemoragia subarahnoidiană . . . 435
2.11.13.1.4. Tratamentul leziunilor hipoxice şi al hemoragiei cerebrale . . . 435
2.11.13.2. Convulsiile . . . 436
2.11.13.3. Hipotonia . . . 440
2.12. Farmacologia neonatală . . . 441
2.12.1. Efectele medicaţiei administrate gravidei asupra fătului şi nou-născutului . 441
2.12.2. Eliminarea medicamentelor prin laptele matern . . . 441
2.12.3. Folosirea medicamentelor la nou-născut . . . 444
2.13. Mortalitatea neonatală şi perinatală . . . 446
2.14. Aspecte psihologice privind relaţia dintre medic şi părinţi în perioada neonatală 450
Bibliografie . . . 454

3. BOLI CARDIOVASCULARE

3.1. Abordarea diagnosticului copilului cu boală de cord — **Mircea Maioreseu, Mircea Stamate** . . . 457
3.1.1. Anamneza . . . 458
3.1.2. Examenul clinic general . . . 460
3.1.3. Teste de laborator de rutină în cardiologia pediatrică . . . 475
Bibliografie selectivă . . . 475

Pag.

Explorarea aparatului cardiovascular . . . 476
3.2.1. Examenul radiologic — **Mircea Maioreseu, Mircea Stamate** . . . 476
3.2.1.1. Metode de examinare . . . 476
3.2.1.2. Anatomia radiologică normală a inimii şi vaselor mari . . . 477
3.2.1.3. Criterii radiologice ale cordului patologic . . . 481
3.2.1.3.1. Tulburări de ventilaţie secundare cardiopatiilor . . . 484
3.2.1.3.2. Aspectul cîmpurilor pulmonare . . . 484
Bibliografie selectivă . . . 487
3.2.2. Examenul electrocardiografic — **Mircea Maioreseu, Nicolae Serafim** . . . 487
3.2.2.1. Electrocardiograma normală la sugar şi copil . . . 487
3.2.2.2. Principalele sindroame ECG . . . 507
3.2.2.2.1. Hipertrofiile (suprasolicitările) . . . 507
3.2.2.2.2. Alterările primare ale repolarizării ventriculare . . . 517
Bibliografie selectivă . . . 517
3.2.3. Fonocardiograma — **Mircea Maioreseu, Mircea Stamate, Mariana Mărdăreseu** 518
3.2.3.1. Zgomotele cardiace normale . . . 518
3.2.3.2. Anomalii ale zgomotelor cardiace . . . 521
3.2.3.3. Suflurile cardiovasculare . . . 523
3.2.4. Metode mecanocardiografice uzuale de explorare cardiovasculară — **Mircea Maioreseu, Mircea Stamate, Mariana Mărdăreseu** . . . 526
3.2.4.1. Pulsul carotidian . . . 526
3.2.4.2. Pulsul jugular . . . 529
3.2.4.3. Apexocardiograma . . . 531
3.2.4.4. Tehnica înregistrării unei mecanofonocardiograme . . . 533
3.2.4.5. Determinarea neinvazivă a intervalelor de timpi sistolici . . . 534
3.2.4.6. Determinarea ITS la copil . . . 535
Bibliografie selectivă . . . 536
3.2.5. Vectocardiografia — **Valeriu Ionescu** . . . 537
Bibliografie selectivă . . . 542
3.2.6. Echocardiografia — **Mircea Maioreseu, Eugen Ciofu** . . . 542
3.2.6.1. Tehnici echocardiografice . . . 543
3.2.6.2. Echocardiografia normală în modul M . . . 544
3.2.6.3. Determinarea echografică a funcţiei ventriculare . . . 548
Bibliografie selectivă . . . 550
3.2.7. Cateterismul cardiac şi angiocardiografia — **Bradu Fotiade** . . . 550
3.2.7.1. Istoric . . . 550
3.2.7.2. Indicaţiile cateterismului cardiac . . . 551
3.2.7.3. Contraindicaţii . . . 551
3.2.7.4. Incidente şi accidente . . . 552
3.2.7.5. Reacţii la angiografie . . . 553
3.2.7.6. Tehnica . . . 553
3.2.7.6.1. Sondele de cateterism . . . 553
3.2.7.6.2. Introducerea sondei . . . 554
3.2.7.6.3. Aparatura . . . 555
3.2.7.6.4. Pregătirea bolnavului . . . 556
3.2.7.7. Tactica cateterismului cardiac . . . 557
3.2.7.8. Rezultatele obţinute prin cateterism cardiac . . . 558
3.2.7.9. Calculul parametrilor hemodinamici . . . 563
3.2.7.10. Angiocardiografia . . . 570
3.2.7.10.1. Aspectul dextrogramei normale . . . 570
3.2.7.10.2. Aspectul levogramei normale . . . 572
3.2.7.10.3. Calculul volumelor ventriculului stîng . . . 573
3.2.7.11. Aspecte hemodinamice patologice . . . 575
Bibliografie . . . 575

3.3. Boli congenitale — **Mircea Maioreseu, Mircea Stamate** . . . 577
3.3.1. Incidenţă . . . 577
3.3.2. Etiologie . . . 579
3.3.2.1. Factori etiologici . . . 589
3.3.3. Noţiuni de embriologie şi morfogeneză normală — **Mircea Maioreseu** . . . 590

Pag.

3.3.4.1. Anatomie . . . 596
3.3.4.2. Hemodinamica fetală . . . 597
3.3.4.3. Homeostazia circulatorie fetală . . . 599
3.3.4.4. Modificări cardiovasculare neonatale . . . 599
3.3.4.5. Funcția miocardică neonatală . . . 602
3.3.4.6. Sindromul persistenței circulației fetale . . . 602
3.3.5. Clasificare — **Mircea Maioreseu Mircea Stamate** . . . 602
3.3.5.1. Clasificarea anatomică a M.C.C. și analiza secvențială a cordului . . . 602
3.3.5.2. Clasificarea fiziopatologică a M.C.C. . . . 610
3.3.5.3. Clasificarea clinică a M.C.C. . . . 612
3.3.6. Cardiopatii congenitale cu cianoză — **Mircea Maioreseu, Mircea Stamate** . . . 612
3.3.6.1. Cianoza . . . 612
3.3.6.2. Tetralogia Fallot . . . 616
3.3.6.2.1. Forme clinice . . . 623
3.3.6.2.2. Evoluție și complicații . . . 624
3.3.6.2.3. Tratament . . . 624
3.3.6.3. Stenoza pulmonară cu sept interventricular intact (Trilogia Fallot) . . . 625
3.3.6.4. Trunchiul arterial comun . . . 627
3.3.6.5. Transpoziția de mari vase . . . 631
3.3.6.5.1. Transpoziția completă de mari vase (D-transpoziția) . . . 633
3.3.6.5.2. Transpoziția corectată a marilor vase (L-transpoziția) . . . 641
3.3.6.6. Maladia Ebstein . . . 642
3.3.6.7. Atrezia tricuspidiană . . . 647
3.3.6.8. Hipoplazia inimii stîngi . . . 652
3.3.7. Cardiopatii congenitale fără cianoză sau cu cianoză minoră (*shunt* stînga-dreapta dominant) — **Mircea Maioreseu, Mircea Stamate** . . . 656
3.3.7.1. Defectul septal atrial . . . 656
3.3.7.2. Defectul septal ventricular . . . 661
3.3.7.2.1. Defectul septal ventricular mic, cu shunt stînga-dreapta minim sau moderat și fără modificarea rezistențelor și presiunilor pulmonare 665
3.3.7.2.2. Defectul septal ventricular cu shunt stînga-dreapta și hipertensiune arterială pulmonară (DSV grupa II-a și II b) . . . 666
3.3.7.3. Canalul atrio-ventricular . . . 671
3.3.7.3.1. Formele complete de canal atrio-ventricular . . . 674
3.3.7.3.2. Formele parțiale de canal atrio-ventricular . . . 676
3.3.7.4. Persistența canalului arterial . . . 679
3.3.7.4.1. Închiderea întîrziată a canalului arterial la prematur . . . 682
3.3.7.4.2. Închiderea întîrziată a canalului arterial la nou-născutul la termen 683
3.3.7.4.3. Persistența definitivă a canalului arterial . . . 684
3.3.7.4.4. Forme de canal arterial asociate cu hipertensiune pulmonară . . . 686
3.3.7.4.5. Tratament . . . 686
3.3.7.5. Fistula aorto-pulmonară („Fereastra" aorto-pulmonară, defectul septal aorto-pulmonar) . . . 688
3.3.7.6. Întoarcerea venoasă pulmonară anormală . . . 690
3.3.7.6.1. Întoarcerea venoasă pulmonară anormală totală . . . 690
3.3.7.6.2. Întoarcerea venoasă pulmonară anormală parțială (I.V.P.A.P.) . . . 695
3.3.8. Cardiopatii fără shunt-uri . . . 697
3.3.8.1. Coarctația aortei . . . 697
3.3.8.1.1. Manifestări clinice la sugar . . . 700
3.3.8.1.2. Manifestări clinice la copilul mare . . . 702
3.3.8.2. Anomaliile de arc aortic . . . 705
3.3.8.3. Anomaliile de poziție ale inimii . . . 711
3.3.8.3.1. Dextropoziția cardiacă sau dextrocardia extrinsecă . . . 712
3.3.8.3.2. Dextrorotația sau dextrocardia prin dextroversie . . . 713
3.3.8.3.3. Situs inversus . . . 713
3.3.9. Schemă pentru abordarea diagnosticului cardiopatiilor congenitale . . . 714
Bibliografie selectivă . . . 716
3.4. Tulburările de ritm cardiac — **Mircea Maioreseu, Nicolae Serafim, Mircea Stamate** 719
3.4.1. Producerea tulburărilor de ritm cardiac . . . 720
3.4.1.1. Anatomia și histologia țesutului nodal și a căilor de conducere . . . 720
3.4.1.2. Electrofiziologie . . . 722

Pag

3.4.1.3. Patogenia aritmiilor . . . 725
3.4.1.4. Etiologie . . . 726
3.4.2. Clasificare . . . 729
3.4.3. Diagnostic . . . 729
3.4.3.1. Aritmii prin tulburări în formarea impulsului . . . 730
3.4.3.2. Aritmii prin tulburări în conducerea impulsurilor . . . 754
3.4.3.3. Disociația atrio-ventriculară . . . 760
3.4.3.4. Sindromul de preexcitație ventriculară . . . 761
3.4.4. Tratament . . . 763
3.4.4.1. Clasificarea substanțelor antiaritmice . . . 764
3.4.4.2. Farmacologia clinică a principalelor antiaritmice . . . 766
3.4.4.3. Atitudinea practică în tratamentul principalelor tulburări de ritm cardiac la copil . . . 773

Bibliografie selectivă . . . 780

3.5. Endocarditele infecțioase — **Mircea Maioreseu, Mircea Stamate** . . . 781

Bibliografie selectivă . . . 789

3.6. Bolile miocardului — **Mircea Stamate, Mircea Maioreseu** . . . 790
3.6.1. Miocardopatia hipertrofică primitivă obstructivă . . . 792
3.6.1.1. Miocardopatii hipertrofice primitive neobstructive . . . 795
3.6.2. Miocardopatia congestivă . . . 796
3.6.3. Miocardopatii restrictive . . . 797
3.6.3.1. Fibroelastoza endomiocardică primitivă . . . 797
3.6.3.2. Forma contractată de fibroelastoză endomiocardică stîngă . . . 804
3.6.3.3. Fibroelastoza endomiocardică (endocardita fibroplastică Löffler) . . . 804
3.6.4. Miocarditele acute . . . 805
3.6.5. Miocardopatii metabolice . . . 810
3.6.5.1. Glicogenoze . . . 810
3.6.5.2. Mucopolizaharidoze . . . 812
3.6.5.3. Dislipoidoze . . . 812
3.6.5.4. Alte tulburări metabolice . . . 813
3.6.6. Miocardopatii degenerative . . . 813
3.6.6.1. Boli degenerative ale pancreasului . . . 813
3.6.6.2. Distrofiile musculare progresive . . . 814
3.6.6.3. Heredodegenerescența spino-cerebeloasă Friedreich . . . 814
3.6.6.4. Facomatoze . . . 814
3.6.7. Sindromul de ischemie miocardică la sugar . . . 814
Bibliografie . . . 820

3.7. Bolile pericardului — **Mircea Maioreseu, Constanța Dragomir** . . . 820

3.7.1. Pericardite . . . 820
3.7.1.1. Pericardita reumatismală . . . 824
3.7.1.2. Pericardita purulentă . . . 826
3.7.1.3. Pericardita acută virală (idiopatică) . . . 827
3.7.1.4. Pericardita tuberculoasă . . . 827
3.7.1.5. Pericardita cu alți germeni . . . 828
3.7.1.6. Pericardita în bolile generale . . . 828
3.7.1.7. Pericardita constrictivă . . . 829
3.7.2. Revărsatul pericardic cronic idiopatic . . . 830
3.7.3. Pneumopericardul . . . 830
3.7.4. Hemopericardul . . . 831
3.7.5. Sindromul postpericardotomie . . . 831
3.7.6. Malformații pericardice . . . 831
3.7.6.1. Aplazii congenitale ale pericardului . . . 831
3.7.6.2. Diverticulii pericardului . . . 833
3.7.6.3. Chistele pleuro-pericardice . . . 833

Bibliografie selectivă . . . 833

Pag.

3.8. Insuficiența circulatorie acută (șocul sau colapsul vascular) — **Mircea Maioreseu** 833
3.8.1. Fiziologia circulației la copil . . . 834
3.8.2. Etiologie . . . 836
3.8.3. Patogenie . . . 838
3.8.4. Fiziopatologia șocului septic (bacteriotoxic) . . . 846
3.8.4.1. Complicațiile viscerale ale șocului septic . . . 849
3.8.5. Simptomatologie . . . 853
3.8.6. Diagnostic . . . 860
3.8.7. Tratament . . . 860
3.8.7.1. Tratamentul patogenic (medicamentos sau hemodinamic) . . . 862
3.8.7.2. Tratamentul etiologic . . . 870
3.8.8. Prognosticul . . . 883
Bibliografie selectivă . . . 883

3.9. Insuficiența cardiacă (Insuficiența cardiacă congestivă) — **Mircea Maioreseu** 885
3.9.1. Categorii de insuficiență cardiacă (I.C.) . . . 885
3.9.2. Definiție . . . 887
3.9.3. Etiologie . . . 888
3.9.4. Fiziopatologie . . . 893
3.9.5. Manifestări clinice: semne și simptome . . . 909
3.9.6. Examene paraclinice . . . 916
3.9.7. Diagnosticul diferențial . . . 919
3.9.8. Tratament . . . 920
3.9.9. Prognostic . . . 941
3.9.10. Organizare . . . 942
Bibliografie selectivă . . . 942

3.10. Stopul cardiorespirator — **Mircea Maioreseu, Mircea Stamate** 943
3.10.1. Etiopatogenie și diagnostic clinic . . . 944
3.10.2. Tratament . . . 945
3.10.3. Complicații și urmărirea resuscitării . . . 948
Bibliografie selectivă . . . 948

3.11. Infecțiile streptococice și reumatismul articular acut — **Mircea Maioreseu, Eugen Ciofu** 949
3.11.1. Infecțiile streptococice . . . 949
3.11.1.1. Infecțiile cu streptococ grup A . . . 950
3.11.1.1.1. Patogenie . . . 951
3.11.1.1.2. Epidemiologie . . . 953
3.11.1.1.3. Faringita streptococică . . . 954
3.11.1.1.4. Tratamentul infecțiilor cu streptococi grup A. Profilaxia complicațiilor nesupurative . . . 959
3.11.1.1.5. Prevenirea reumatismului articular acut . . . 960
3.11.2. Reumatismul articular acut (RAA) . . . 960
3.11.2.1. Etiologie și patogenie . . . 961
3.11.2.2. Epidemiologie . . . 963
3.11.2.3. Histopatologia generală a RAA . . . 964
3.11.2.4. Manifestări clinice . . . 964
3.11.2.5. Evoluția și prognosticul carditei reumatismale . . . 969
3.11.2.6. Coreea Sydenham . . . 970
3.11.2.7. Examene de laborator . . . 971
3.11.2.7.1. Dovada infecției streptococice anterioare . . . 972
3.11.2.7.2. Alte examene de laborator . . . 973
3.11.2.8. Diagnostic pozitiv și diferențial . . . 973
3.11.2.9. Tratament . . . 974
3.11.2.10. Prognostic . . . 981
3.11.2.11. Profilaxie . . . 982
Bibliografie selectivă . . . 984

Pag.

3.12. Valvulopatiile reumatismale cronice — **Mircea Maioreseu, Eugen Ciofu** . . . 985
3.12.1. Insuficiența mitrală . . . 985
3.12.2. Stenoza mitrală . . . 992
3.12.3. Insuficiență aortică . . . 1000
3.12.4. Stenoza aortică . . . 1005
3.12.5. Insuficiența valvei tricuspide . . . 1006
3.12.6. Stenoza valvei tricuspide . . . 1007
3.12.7. Insuficiența valvei pulmonare . . . 1007
3.12.8. Stenoza valvei pulmonare . . . 1007
Bibliografie selectivă . . . 1007

3.13. Sindromul prolapsului valvei mitrale — **Mircea Maioreseu, Eugen Ciofu** . . . 1008
Bibliografie selectivă . . . 1012

3.14. Hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) — **Mircea Maioreseu, Constanța Iacob** . . . 1012
3.14.1. Hipertensiunea arterială pulmonară esențială (primitivă sau primară) (HAPE) . . . 1016
3.14.2. Hipertensiunea pulmonară hipoxică . . . 1018
Bibliografie selectivă . . . 1019

3.15. Ateroscleroza — **Mircea Maioreseu, Constanța Dragomir** . . . 1019
3.15.1. Hiperlipoproteinemiile . . . 1021
3.15.2. Factori de risc coronarian . . . 1024
3.15.3. Profilaxia . . . 1027
3.15.4. Tratamentul medicamentos . . . 1029
Bibliografie selectivă . . . 1030

3.16. Hipertensiunea sistemică — **Mircea Maioreseu, Constanța Dragomir** . . . 1030
3.16.1. Hipertensiunea arterială de graniță (la tineri) . . . 1038
3.16.2. Hipertensiunea neonatală . . . 1039
3.16.3. Tratament
3.16.4. Urgențele de hipertensiune arterială la copil (crizele de hipertensiune) . . . 1046
Bibliografie selectivă . . . 1049

3.17. Determinări cardiace în boli și sindroame diverse — **Mircea Maioreseu, Constanța Iacob** . . . 1049
3.17.1. Lupusul eritematos diseminat (LED) . . . 1049
3.17.2. Periarterita nodoasă (PN) . . . 1049
3.17.3. Artrita reumatoidă juvenilă . . . 1050
3.17.4. Manifestări cardiace în boli endocrine . . . 1050
3.17.4.1. Bolile tiroidei . . . 1050
3.17.4.2. Acromegalia . . . 1052
3.17.4.3. Boli ale glandelor suprarenale . . . 1052
3.17.4.4. Diabetul zaharat . . . 1053
3.17.5. Manifestări cardiace în boli de nutriție . . . 1053
3.17.5.1. Malnutriția protein-calorică severă . . . 1053
3.17.5.2. Obezitatea . . . 1053
3.17.6. Manifestări cardiace în boli de metabolism . . . 1054
3.17.7. Manifestări cardiace în boli degenerative musculare, musculo-scheletice, boli ale țesutului conjunctiv . . . 1055
3.17.7.1. Ataxia Friedreich . . . 1055
3.17.7.2. Distrofii musculare . . . 1055
3.17.7.3. Sindromul Marfan . . . 1056
3.17.8. Manifestări cardiace prin deficit sau exces de vitamine . . . 1056
3.17.9. Manifestări cardiace asociate cu excesul sau deficitul de minerale și oligoelemente . . . 1057
3.17.10. Manifestări cardiace în sindroame diverse . . . 1059

Pag.

3.17.11. Cardiopatii în asociații de anomalii diverse 1061
3.17.12. Cardiopatii în cadrul aberațiilor cromosomale și a sindroamelor polimalformative 1062
3.17.13. Sindroame polimalformative 1063
3.17.14. Embriofetopatii de cauză cunoscută 1063
Bibliografie selectivă 1064

3.18. Boli ale vaselor — **Mircea Maioreseu, Constanța Dragomir** 1064
3.18.1. Boli malformative ale vaselor 1064

3.18.1.1. Fistule arteriovenoase 1064
3.18.1.2. Displazii angiomatoase venoase (hematomul sau hemangiomul venos) 1066
3.18.1.3. Malformații limfatice 1068
3.18.1.4. Limfangioame 1070
3.18.2. Boli vasculare nemalformative 1071
3.18.2.1. Anevrisme aortice 1071
3.18.2.2. Vasculite imune (angeite necrozante) 1072
3.18.2.3. Boala Kawasaki (sindrom adenomucocutanat) 1074
3.18.2.4. Bolile vasculare arteiosclerotice 1075
3.18.2.5. Sindromul ortostatic 1075
3.18.2.6. Ischemia acută a unui membru 1075
3.18.2.7. Flebitele membrelor 1076
3.18.2.8. Varicele membrelor 1077
3.18.3. Tulburări vasomotorii ale extremităților 1078
3.18.3.1. Acrosindroame vasculare permanente 1078
3.18.3.2. Acrosindroame vasculare paroxitice 1079
Bibliografie selectivă 1081

Listă de abrevieri 1082
Index alfabetic 1084

1. INTRODUCERE ÎN GENETICĂ

CONSTANȚA IACOB, MIRCEA MAIORESCU

1.1. SCURT ISTORIC ÎN GENETICA UMANĂ

Genetica definită ca știință a eredității provine de la cuvîntul grecesc *gennao*, care înseamnă *a da naștere*, denumire folosită pentru prima dată de W. Bateson la cea de a treia conferință internațională de hibridare și ameliorare a plantelor de la Londra în 1906.

Primele legi ale eredității (cuvînt provenit din latinescul *hereditas*, ce înseamnă moștenire) au fost descoperite în 1865 de Gregor Mendel și redescoperite concomitent și independent în 1909 de trei botaniști: Hugo de Vries în Olanda, C. Correns în Germania și E. Tschermack în Austria. Explozia descoperirilor ulterioare interesînd gena, cromosomii, mutațiile, recombinările și sinteza genelor prin procese tehnologice complicate de inginerie genetică, au îndreptățit afirmația după care genetica este produsul secolului al XX-lea. Pînă la această formulare, care atestă valoarea științifică a cunoștințelor moderne despre geneza și evoluția vieții, au fost însă necesare acumulări imense de observații și cercetări care se pierd în vremuri îndepărtate, izvorîte din dorința și neliniștea omului de a face lumină într-un domeniu bîntuit de confuzii și incertitudini.

În scrierile popoarelor vechi, ca egiptenii, chinezii, indienii, asirienii, grecii și romanii, se fac precizări în legătură cu selecția la plante și animale. În mitologia hindusă se spunea că unele trăsături omenești, ca forța și înțelepciunea, sînt ereditare. În Grecia antică, Platon recomanda reproducerea selectivă a oamenilor sănătoși, deștepți și curajoși, idee înscrisă în educația platonică. Medicii hipocratici au susținut pe baza observațiilor genealogice că anumite boli și malformații umane sînt ereditare. Anaxagoras, în urmă cu peste 2 000 ani, explică în mod materialist fenomenul eredității, atribuind transmiterea caracterelor unor particule materiale. În Talmud se menționa că o femeie care și-a circumcis primul fiu și el a murit și la fel s-a întîmplat cu cel de-al doilea, nu mai are voie să circumcidă și pe următorul. În felul acesta se aplica o măsură preventivă, într-o boală transmisă ereditar.

După secole de stagnare și reprimare a cercetării științifice, caracteristice evului mediu, inventarea microscopului și descoperirea elementelor

sexuale au prilejuit biologilor reluarea încercărilor, de altfel sterile, de a găsi substratul material al eredității.

În secolul al XVIII-lea și al XIX-lea se fac primele constatări valoroase pentru înțelegerea eredității, pornind de la observația minuțioasă a aspectelor familiale legate de malformațiile congenitale. J. Adams precizează că din soți consangvini se nasc mai frecvent copii anormali decît din cei neînrudiți. În 1803 se fac referiri la hemofilie arătîndu-se că boala este manifestă la bărbați și transmisă de femei băieților lor. G. W. Huntington face o descriere exactă a eredității dominante din coreea, care-i poartă numele, arătînd că boala se manifestă la unul sau mai mulți descendenți, dar, dacă unul din copii nu are semne de boală, amenințarea dispare, strănepoții primului bolnav fiind sigur sănătoși.

Concomitent cu aceste observații se fac primele cercetări fundamentale în biologie. Sintetizînd datele culese într-o lungă expediție, Darwin concepe în 1859 teoria evoluționistă, publicată în „Originea speciilor", producînd o profundă revoluție în biologie, știință care a devenit de atunci de sine stătătoare.

În anul 1855, călugărul austriac Gregor Mendel, a întreprins la vîrsta de 30 de ani o serie de experiențe care au durat opt ani, rezultatele fiind publicate în „Jurnalul societății de istorie naturală" din Brno, Moravia. Preocuparea lui Mendel s-a axat pe transmiterea ereditară a diverselor caracteristici ale boabelor de mazăre (aspect neted sau zbîrcit). După încrucișarea boabelor netede (L) cu boabele zbîrcite (r), a obținut în prima generație numai boabe netede (L). Prin încrucișarea acestora din urmă, aparent identice între ele, a obținut în a doua generație 75% boabe netede (L) și 25% boabe zbîrcite (r). Din amestecul întîmplător al caracterelor boabelor de mazăre au rezultat, deci, forme LL (netede), Lr (netede), rL (netede) și rr, singurele zbîrcite, fiecare în proporție de 25%. Prin aceste experiențe și prin altele (combinații de flori diferit colorate), Mendel a arătat că transmiterea caracterelor ereditare se face prin *elemente* disociabile, numite astăzi *gene*, fiecare element determinînd un caracter particular. Deși această descoperire avea să revoluționeze întreaga gîndire biologică din secolul al XX-lea, ea nu a fost înțeleasă de contemporanii lui Mendel.

Cam în aceeași perioadă, Virchow și alți biologi au descoperit celulele pe cale de diviziune, dar numai în 1875, botanistul german E. Strasburger a descris mitoza în celulele vegetale și fragmentarea nucleului în particule colorabile care se împart în două în timpul diviziunii celulare. W. Flemming, zoologist german a observat același fenomen în celulele de broască și a dat denumirea de *cromatină* particulelor colorate din nucleu. Cromosomii au fost identificați în spermatozoid și ovul de către belgianul E. Benedin, dar nu li s-au atribuit calități speciale legate de ereditate.

La începutul secolului al XX-lea, W. Bateston descoperă că legile mendeliene au valabilitate și în lumea animală și tot el dă, în 1906, numele de *genetică* științei biologice care se ocupă cu ereditatea.

W. Yohansen crează noțiunile de *genotip*, prin care se înțelege baza ereditară a organismelor, formată din totalitatea elementelor ereditare și de *fenotip*, prin care se desemnează totalitatea caracterelor și însușirilor exterioare ale organismelor. Același autor introduce în 1909 noțiunea de *genă*, „care exprimă faptul că proprietățile organismului sînt condiționate

prin *stări*, *factori*, *unități*, sau *elemente* speciale, parțial segregabile și astfel într-o oarecare măsură independente, existente în constituția gameților și zigoților".

Tot la începutul secolului al XX-lea, în 1902, biologul american W. S. Sutton și citologul american Boveri au emis, independent, ipoteza că factorii ereditari care determină dezvoltarea caracterelor și însușirilor organismelor se află în cromosomi. Această idee a fost preluată de geneticianul american T. Morgan care pune bazele teoriei cromosomice a eredității prin cercetări pe *drosophila* (1923). Conform observațiilor sale, în timpul diviziunii celulelor sexuale există schimburi (recombinări) între fragmentele cromosomale, care realizează tipuri de cromosomi diferiți de cei parentali. Studiile de genetică prin metode citologice au determinat în scurt timp o nouă știință, *citogenetica*. Morgan, Bridges, Sturtevant și Müller au descoperit succesiunea genelor pe cromosomi și au descris mutațiile genetice. Müller a dovedit că radiațiile ionizante mărește rata mutațiilor deschizînd capitolul *radiogeneticii*.

Din momentul nașterii ei, genetica a fost implicată în numeroase sfere de activitate științifică. În primul deceniu al secolului al XX-lea se descoperă sistemul grupelor sangvine ABO de către Landsteiner, considerate caractere ereditare care se transmit după legile mendeliene.

În 1909, A. E. Garrod corelează alcaptonuria, afecțiune ereditară benignă, manifestată la homozigoți prin excreție masivă de acid homogentizinic, cu absența unei enzime, necesară convertirii acestui acid. Sinteza și activitatea enzimei incriminate a fost considerată ca fiind sub controlul unei gene.

În 1908, matematicianul englez G. M. Hardy și medicul german W. Weinberg au stabilit legea fundamentală a geneticii populaționale, exprimată printr-o formulă matematică (legea Hardy-Weinberg). Prin această lege ei au explicat de ce frecvența genelor patologice rămîne constantă de la o generație la alta.

Prima jumătate a secolului al XX-lea se încheia cu cercetările fundamentale legate de structura acizilor nucleici. Începînd prin 1944, O. T. Avery, C. M. Mac Leod și M. Mc Carty se ocupă cu descifrarea rolului acizilor nucleici în structura genetică. M. H. Wilkins studiază acizii nucleici prin difracție, cu raze X. Aceste cercetări culminează cu descoperirea epocală făcută în 1953 de către F. H. Crick și J. D. Watson: stabilirea structurii acidului desoxiribonucleic (ADN) sub forma unei duble elice constituită din glucide, fosfați și baze azotate. Această descoperire a stat la baza dezvoltării impetuoase a *geneticii moleculare* în a doua jumătate a secolului al XX-lea. Transmiterea zestrei genetice este înțeleasă de atunci ca efect al relației unidirecționale: ADN (complexul de gene) — sinteza de proteine specifice și deci a caracterelor specifice fiecărui individ.

Între 1954 și 1964 elementul fundamental a fost descoperirea codului genetic prin aplicarea teoriilor matematice ale sistemelor, în particular a teoriei informației, în studiul genetic.

În 1956, Jo Hin Tjio și Albert Levan au stabilit că numărul diploid de cromosomi la om este de 46. Studiul morfologic al cromosomilor umani a fost posibil prin oprirea multiplicării celulare în metafază și prin pretratarea celulelor de cultură cu soluții hipotone. Folosirea metodei mediului hipotonic, la început dintr-o greșală a unei laborante, a determinat balo-

nizarea celulelor cu împrăștierea perechilor de cromozomi, care au putut fi astfel numărați corect și studiați sub aspect morfologic. Reproducerea acestui fenomen neașteptat s-a realizat ulterior numai după numeroase tatonări prin care s-a descoperit condiția de hipotonie a mediului, necesară studiului cromosomilor, condiție denumită de atunci „miracolul hipotonic".

În 1959 Jerôme Lejeune a demonstrat pentru prima dată originea cromosomală a unei boli umane la un copil: trisomia 21 sau sindromul Down.

După 1950 s-a descoperit structura hemoglobinei și faptul că în anemia falciformă există un aminoacid înlocuit în lanțul *beta*. Această observație a fost punctul de plecare în descoperirea a sute de hemoglobine anormale. Cu aceste dovezi s-au făcut primii pași în cunoașterea pe baze științifice a patologiei genetice.

Izolarea, sinteza și recombinarea genelor prin metode de laborator de cea mai înaltă tehnicitate a condus la apariția unui domeniu nou de activitate, *ingineria genetică*. Manipulările genetice, bazate pe grefarea de gene străine, cu funcție bine determinată, la bacterii, a făcut posibilă sinteza dirijată în culturi monoclonale, de substanțe ca insulina, somatostatina și interferonul, introduse deja în terapeutica umană. După 1980 ingineria genetică a trecut la o etapă superioară, prin grefarea de gene străine la animale de laborator (șoarece), deschizînd calea manipulărilor genetice la mamifere.

Folosirea metodelor de detectare prenatală a tulburărilor genetice prin studiul lichidului aminotic și a celulelor fetale a deschis perspective tratamentului preventiv în numeroase boli ereditare.

Abordarea aspectelor de prevenire și corectare a unor anomalii genetice prin inginerie genetică reprezintă poate, la sfîrșitul unui secol bulversat de contradicții, produsul cel mai fascinant al geniului uman, pus în slujba binelui și a speranțelor omenești.

■

În țara noastră, primele cercetări de genetică, teoretică și experimentală, au fost efectuate încă de la sfîrșitul secolului al XIX-lea. Biologii români au adoptat cu entuziasm teoria darwinistă a evoluției speciilor. Cercetătorul român N. Leon a publicat în 1904 o lucrare intitulată „Ereditatea" în care se referă la transmiterea caracterelor și la variabilitatea lor. Profesorul N. Filip a publicat în 1909 o lucrare de largă informare privind ereditatea în zootehnie. În 1915, C. Sandu Aldea a publicat un manual care cuprinde cunoștințe amănunțite despre ereditatea la plante și rezultatele personale privind hibridarea intra- și interspecifică în regnul vegetal.

Printre cei care s-au preocupat de genetică și au avut studii personale se numără mulți biologi, medici și agronomi ca: C. Vasilescu, G. K. Constantinescu, E. Racoviță, F. Rainer, Gh. Marinescu, C. T. Popescu, C. Oiescu, D. Voinov, N. Ionescu Sisești, T. Săvulescu, Gh. Ionescu Sisești.

În ultimele decenii, cercetările de genetică experimentală și teoretică au beneficiat de un sprijin substanțial. S-au înființat laboratoare de genetică pe lîngă numeroase institute de cercetări, s-au format specialiști în citogenetică, s-a lărgit gama studiilor fundamentale și s-au obținut realizări valoroase, cu importantă practică în ameliorarea speciilor de plante și animale.

În institutele de Biologie, Medicină, Endocrinologie, Virusologie și altele, se consacră o parte din activitate carecetărilor de citogenetică și

biologie moleculară. Au apărut numeroase publicații, în țară și străinătate-elaborate de geneticieni români contemporani, referitoare la genetica molecular și patologia indusă prenatal (Ștefan Antohi, I. Caratzali, I. Covic, Duca Marinescu, M. Georgmăneanu, C. Maximilian, Ștefan Milcu, P. Raicu etc.).

1.2. FACTORII GENETICI

Multitudinea de cercetări în care s-au angajat numeroase discipline (biologie, medicină, chimie, fizică, imunologie, citogenetică, inginerie genetică), pentru cunoașterea eredității umane, au reușit să dovedească rolul factorului endogen, genetic, în transmiterea unui număr impresionant de stări patologice, prin mecanismul mutației genetice unice sau prin aberații cromosomale. S-au individualizat peste 3500 de forme clinice, dintre care multe au o evoluție severă. Evidențele statistice arată că 40—50% din totalul avorturilor spontane sînt determinate de anomalii genetice; 5% din nou-născuții decedați și 1,5% din născuții vii prezintă anomalii cromosomale (Chandley, 1981); 10% din malformațiile congenitale sînt consecința unor mutații genetice, 2% manifestîndu-se de la naștere și 1% fiind consecința unor aberații cromosomale. Aproximativ 60% dintre copiii cu înapoiere mintală severă sînt handicapați genetic (Scriver și colab., citat de C. Maximilian).

În producerea unor stări patologice sînt incriminate uneori mai multe gene, cu efect individual slab, dar care sînt capabile să realizeze prin mutații simultane o sumare cantitativă denumită *ereditate poligenică*. Alteori, o singură genă anormală este în stare să se exprime prin apariția mai multor anomalii *(efect pleiotrop)*.

Individul uman nu este însă produsul exclusiv al genelor. Ereditatea condiționează un proces de dezvoltare caracteristic, dar acesta este supus influențelor multor variabile din mediul înconjurător. Mediile stabile și mediile variabile exercită presiuni selective, cu rol esențial în evoluția speciei. Factori din mediul intrauterin, în perioada embriogenezei și factori din mediul extern realizează permanent reacții fizico-chimice de schimb cu patrimoniul genetic. În anumite condiții, factorii de mediu sînt capabili să producă anomalii complexe ale organismului. Importanța factorilor de mediu în care se dezvoltă produsul de concepție este ilustrată de faptul că aceștia pot induce unele anomalii care simulează o malformație ereditară, stare numită *fenocopie* neereditară a unei maladii ereditare.

În patologia umană există numeroase exemple prin care se dovedește puterea factorilor de mediu de a produce modificări fenotipice, care mimează perfect anomalii induse genetic. Microcefalia poate fi expresia homozigotă a unei boli autosomal recesive, dar poate fi produsă și prin iradieri ale embrionului sau prin embriopatie rubeolică. Retinoblastomul este condiționat de o mutație autosomal dominantă dar poate fi o fenocopie, cînd se manifestă unilateral. Focomelia, condiționată de o mutație autosomal recesivă poate fi indusă de talidomidă.

Fenocopiile pot fi permanente (focomelia) sau tranzitorii, ca în cazul methemoglobinemiei din intoxicația cu nitriți.

Cînd se sumează acțiunea mutațiilor genetice cu cea a factorilor din mediul înconjurător, anomaliile rezultate, în general malformative, reali-

zează o patologie numită *multifactorială*, în care gradul de participare a factorilor incriminați este greu de precizat.

Rezumînd, se admite în prezent că patologia zigotului uman decurge din anomaliile cromosomilor și genelor (care alcătuiesc patrimoniul parental) și/sau din perturbarea condițiilor de mediu înconjurător, care sînt indispensabile procesului de diferențiere și creștere embrionară.

Ținînd seama de diversitatea etiologică, de caracterul multifactorial al unor boli, sau de efectele pleiotrope ale unor gene, clasificarea bolilor genetice cuprinde în prezent trei mari grupe:

a) Anomalii ale mesajului genetic, legate de o singură mutație pe scară moleculară (genă mutantă unică), transmisibile după legile mendeliene, nedecelabile prin cariotip.

b) Anomalii de număr sau de structură ale cromosomilor, consecințe ale unor accidente în cursul meiozei, transmisibile sau nu, evidențiabile prin cariotip.

c) Anomalii poligenice și multifactoriale, determinate de mutații ale mai multor gene în asociație cu factori de mediu. Transmiterea acestora este greu de codificat, riscul recurenței calculîndu-se după metode empirice.

1.2.1. PROGRAMUL GENETIC NORMAL

Conform conceptului actual al eredității se admite că transmiterea caracterelor de la o generație la alta se face prin replicarea acidului desoxiribonucleic (ADN) existent în nucleii celulelor. În momentul diviziunii celulare materialul genetic nuclear se aranjează în structuri filamentoase, numite cromosomi, vizibile la microscop. Fiecare cromosom conține o parte din patrimoniul genetic al fiecărei specii. În structura cromosomilor sînt cuprinse genele, care induc sinteza proteinelor specifice (proteine de structură, enzime, imunoglobuline etc.). Genele sînt legate secvențial, formînd grupe ligaturate (linkate).

Fiecare nucleu dintr-o celulă somatică conține un dublu mesaj: unul care este replica mesajului provenit din spermatozoidul patern, cel de-al doilea adus de ovulul matern, în momentul fecundației. Ambele mesaje genetice sînt cuprinse în ADN.

1.2.2. BAZELE MOLECULARE ALE EXPRIMĂRII GENETICE

Genetica moleculară se ocupă cu studiul structurii elementelor care intră în compoziția materialului genetic și cu mecanismele care asigură autoreproducerea acestuia. La ordonarea cunoștințelor în acest domeniu au contribuit lucrările savanților care au adus lămuriri esențiale referitoare la:

— structura bicatenară în dublă spirală a ADN și implicit a genei,

— modelul sintezei replicative a ADN ca mecanism al autoreproducerii genei,

— erorile de copiere a mesajului genetic ca bază moleculară a mutației genei și a variabilității caracterelor (St. Antohi, 1979).

1.2.2.1. STRUCTURA ACIDULUI DESOXIRIBONUCLEIC (ADN)

ADN este suportul fizic al informației genetice care asigură conservarea, reproducerea și evoluția speciilor. Demonstrația că ADN este transmițătorul eredității a fost făcută pentru prima dată în 1944, de către Oswald Avery. El a arătat că introducerea ADN într-o cultură de pneumococi a

provocat în bacterie transformări care se transmiteau apoi din generație în generație. Conținutul de ADN este variabil de la o specie la alta. La om cantitatea totală de ADN este de $3{,}6 \times 10^{12}$ daltoni (un dalton este unitatea de greutate moleculară egală cu masa atomului de hidrogen). Celulele sexuale au doar jumătate din cantitatea de ADN a celulelor somatice, în relație directă cu numărul de cromosomi (formulă haploidă cu 23 de cromosomi față de formula diploidă, cu 46 de cromosomi în celula somatică). Oul rezultat din cuplarea gameților dobîndește două seturi a cîte 23 de cromosomi (unul matern și unul patern), realizînd formula diploidă cu 46 de cromosomi.

Din punct de vedere chimic ADN este o macromoleculă polimerică, a cărei unitate (monomerul) este *nucleotidul*, format din 3 elemente:

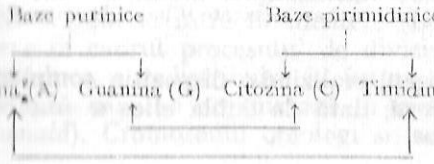
a) O bază azotată, purinică sau pirimidinică; b) un zahăr pentozic (2-desoxi-D riboza); c) acidul fosforic.

Bazele *purinice* sînt reprezentate de *adenină* (A) și *guanină* (G).

Bazele *pirimidinice* sînt constituite de *citozină* (C) și *timidină* (T). Asocierea bazei azotate cu desoxiriboza, printr-o legătură N-oxidică, constituie un *nucleozid*. Asocierea nucleozidului cu acidul fosforic, printr-o legătură fosfoester, formează un *nucleotid*. Această legătură se face la funcția alcool în poziția 5' a glucidului. Pentru a forma filamentul de ADN, nucleotidele se unesc alcătuind un lanț de polinucleotide, în care verigile de legătură sînt glucidul unui nucleotid și fosfatul nucleotidului adiacent (prin funcția alcool în poziția 3' a acestuia). Se realizează astfel o legătură 3'—5' fosfodiester (fig. 1.1). Nucleotidele au o ordine aperiodică (întîmplătoare în molecula de ADN, ceea ce îi conferă o cantitate inepuizabilă de informație genetică.

Structura ADN, cunoscută după modelul realizat de Francis H. C. Crick și James D. Watson în 1953, are o configurație *helicoidală*, *dextrogiră*, *bicatenară*. Cu alte cuvinte, ADN se compune din două lanțuri complementare de polinucleotide care se răsucesc helicoidal, spre dreapta, în sensul acelor de ceasornic, unul în jurul celuilalt.

Între diferitele baze azotate ale lanțurilor polipeptidice există un raport cantitativ și calitativ, denumit *principiul complementarității bazelor azotate*, descoperit de Chargaff. Conform acestui principiu, unui nucleotid conținînd adenină pe un lanț, îi corespunde un nucleotid conținînd timidină pe celălalt lanț (relația complementară A-T), după cum nucleotidele conținînd citozină și guanină sînt și ele complementare (C-G).



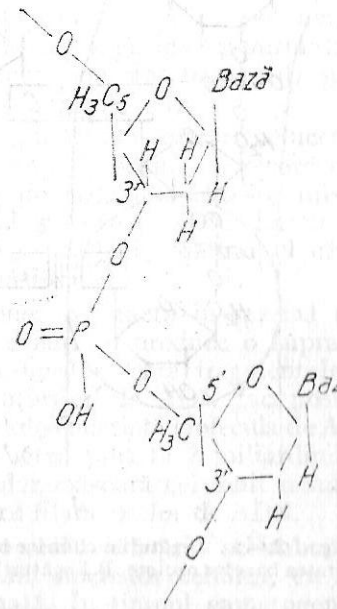


Fig. 1.1. — Legătura 3'—5' fosfodiester a scheletului fosfozaharat din lanțul nucleotidic al ADN (J. M. Robert, 1971).

Cele două filamente de ADN sînt menținute împreună prin legături de hidrogen care se stabilesc stereospecific între A-T și C-G. Filamentele sînt antiparalele, deci în sens opus cu legăturile 3'—5' fosfodiester. Răsucirea catenelor se realizează prin unghiul de legătură dintre baza azotată și pentoză.

Comparată cu o scară în spirală, structura ADN prezintă bazele azotate în centrul dublei elice, într-un plan perpendicular pe axul elicei (alcătuind treptele scării), în timp ce glucidul și fosfații se află la exterior, formînd o spirală regulată numită spina dorsală a dublei elice. Pentru realizarea unui tur de spirală (răsucire de 360°) sînt necesare 10 grupuri fosfatate (fig. 1.2 A și B). Legăturile chimice dintre unitățile unui lanț de ADN sînt puternice (legături covalente). Legăturile dintre cele două lanțuri sînt slabe (legături de hidrogen), favorabile procesului de replicare a moleculei de ADN. Schematic, structura chimică a ADN are trei nivele: a) *structura primară*, reprezentată de succesiunea și gradul de polimerizare a celor patru nucleotide; b) *structura secundară* dată de existența celor două catene poli-

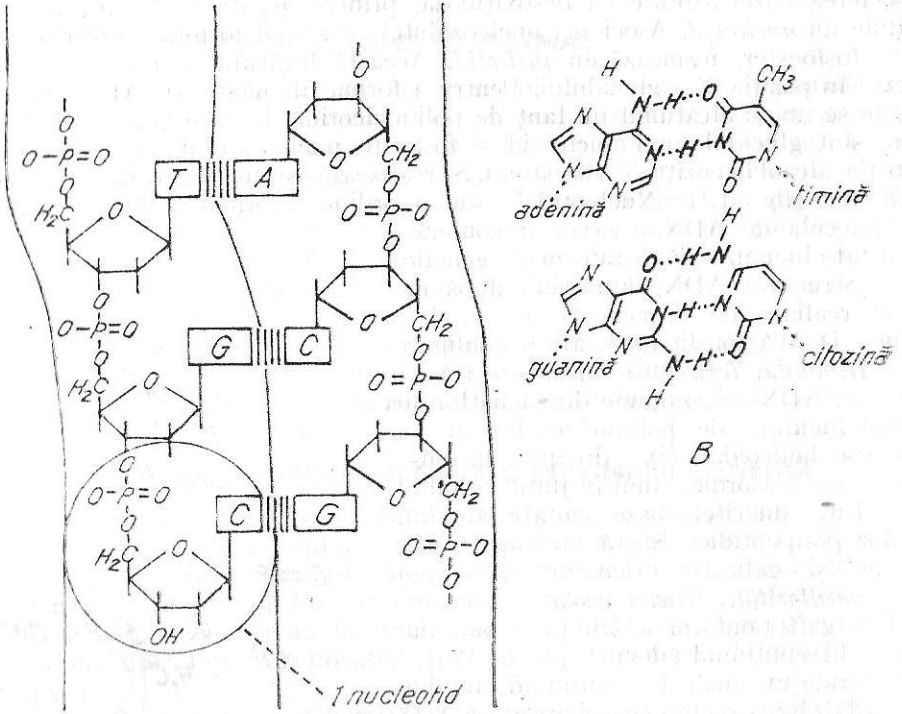


Fig. 1.2.—A. Legăturile chimice între două lanțuri polinucleotidice de ADN: complementaritatea bazelor azotate. B. Legăturile de hidrogen între bazele azotate (Claude Hélène, 1984).

nucleotidice legate prin punți de hidrogen, realizînd o dispoziție complementară a nucleotidelor; c) *structura terțiară*, dată de dubla elice a moleculei de ADN.

La eucariote (organisme cu nucleu celular), ADN intră în relație chimică cu proteinele din nucleu, cu care realizează structura nucleoproteică a cromozomilor. Sînt implicate două tipuri de proteine: *histonele* (proteine bazice) și *nonhistonele* (proteine acide). Nonhistonele sînt formate din fosfolipide, enzime (polimeraza, nucleaza), proteine de structură și proteine cu rol reglator. Histonele, împreună cu ionii de calciu au rol în menținerea arhitecturii spațiale tridimensionale a moleculei de ADN. În timpul diviziunii celulare, spiralarea filamentelor de ADN pe moleculele de histonă realizează scurtarea cromosomilor.

Funcțiile ADN, derivate din structura sa chimică sînt:

— *funcția de replicare* sau funcția autocatalitică, prin care se asigură conservarea și în același timp transmiterea informației genetice;

— *funcția heterocatalitică* prin transcrierea mesajului genetic în ARN mesager și codificarea sintezei proteinelor specifice;

— *funcția de variabilitate*, prin recombinările fragmentelor de ADN în timpul gametogenezei și în perioadele de diviziune celulară.

Replicarea ADN. Prin structura sa în dublă elice și complementaritatea bazelor azotate, ADN este singura moleculă capabilă de autoreplicare semiconservativă, în fazele de reproducere și de multiplicare celulară. Fenomenul de autoreplicare cuprinde o succesiune de mai multe etape: a) separarea progresivă, prin despiralare, a celor două catene complementare (asemănător deschiderii unui fermoar), proces realizat prin ruperea legăturilor de hidrogen în prezența enzimei endonucleaza; cele două catene se deschid în formă de Y; b) sinteza unei noi catene pentru fiecare monocatenă de ADN primar (care servește drept matriță), folosind nucleotide libere din mediu. Asamblarea nucleotidelor se face în prezența enzimei ADN polimeraza; c) fixarea legăturilor de hidrogen între atomii bazelor purinice și pirimidinice complementare aflate pe catena veche și catena nou sintetizată; d) spiralarea celor două catene complementare (fig. 1.3 și fig. 1.4).

Dubla elice a ADN nu este imobilă, ci supusă unor mișcări neîncetate, foarte rapide, care se petrec în fracțiuni de timp de ordinul a picosecunde (1 picosecundă = 1 milionime de milionime de secundă). Aceste mișcări determină deformarea unor legături în lungul structurii ADN. La nivelul perechilor de baze A-T, G-C se produc mișcări mai lente, în timpul cărora se efectuează deschideri și închideri ale legăturilor.

Filamentele de ADN prezintă de asemenea contracții în special cînd intră în interacțiune cu histonele. În aceste cazuri se produce o supratorsionare a filamentelor, cu posibilitatea schimburilor între fragmentele de ADN. Contracțiile, torsionările și plierile lanțurilor de ADN fac posibilă ocuparea unui spațiu minim. Se știe că în celula eucariotă molecula de ADN are o lungime de peste un metru, cu un diametru pînă la 2 miliardimi de metru. Ținînd seama de faptul că nucleul celular măsoară cel mult o sutime de milimetru, se înțelege necesitatea înghemuirii filamentelor de ADN.

Recombinările fragmentelor de ADN se realizează prin schimburi de material genetic între filamentele și cromosomii nucleilor celulari, cu precădere în cadrul procesului de diviziune sexuală. În timpul gametogenezei se produce o redistribuire la întîmplare a materialului genetic de origine parentală care se organizează în cromosomi omologi (*recombinare intercromosomală*). Cromosomii omologi se separă în continuare, prin diviziune re-

ducțională, în gameți. Înaintea separării, se produc alte recombinări de segmente ale ADN, care multiplică diversitatea structurii genetice *(recombinări intracromosomale* sau *crossing-over)* (fig. 1.5). În felul acesta gameții

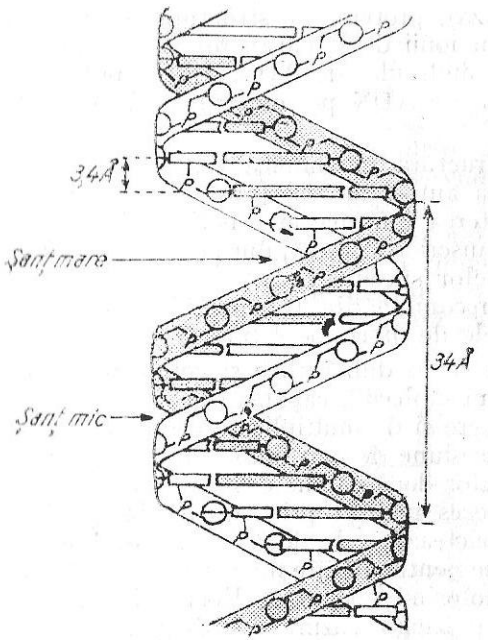


Fig. 1.3. — Configurația helicoidală dextrogiră bicatenară a unui segment de ADN (D. G. Braun, 1980). O = desoxiriboza; P = fosfat; înălțimea unei spirale complete = 34 Å; distanța dintre două nucleotide = 3,4 Å.

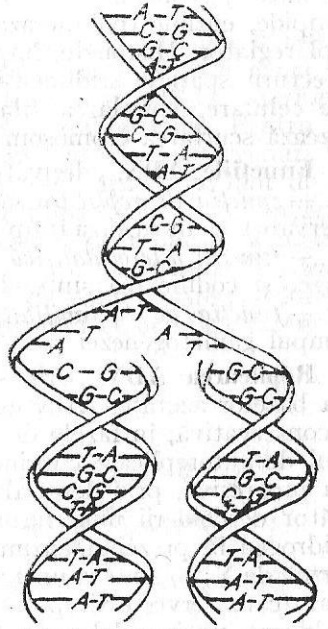


Fig. 1.4. — Autoreplicarea unei molecule de ADN (Claude Hélène, 1984).

sînt purtătorii unui echipament ereditar unic, care în momentul fecundației determină apariția unui individ deosebit de genitori. Acest fenomen stă la baza variabilității în populația biologică a unei specii.

Recombinările fragmentelor de ADN, efectuate în genom (între cromosomi diferiți) sau în cadrul aceleiași perechi de cromosomi, asigură pe plan individual, heterogenitatea genetică, capacitatea diferențiată de adaptare, răspunsul diferit la acțiunea factorilor de mediu.

ADN spiralat la stînga. În afara ADN bicaternar dextrogir, care a reprezentat modelul descris în 1953, s-a descoperit un ADN spiralat spre stînga (levogir). În această variantă, bazele azotate sînt aranjate diferit față de ADN dextrogir. Grupele C—G sînt situate la exterior; grupele fosfat alcătuiesc o linie în zig-zag (de unde și denumirea de *ADN-Z*). Realizarea unui tur de spirală se face numai cu 6 grupuri fosfatate. Funcțiile acestui tip de ADN nu sînt pe deplin cunoscute. Se crede că ar avea rolul de a activa sau a pune în rezervă o genă sau un grup de gene. Poziția externă a grupului C—G face posibilă reacția guaninei cu unele substanțe cancerigene ca nitrozamina, aflatoxinele, azotmustarul și, prin aceasta, se alterează mesajul genetic (Andrew H. Y. Wang și Jacques Van Boom, 1980).

ADN mitocondrial. În celulele eucariote, pe lîngă ADN nuclear se mai găsește un ADN propriu mitocondriei, organit celular care asigură respirația celulară.

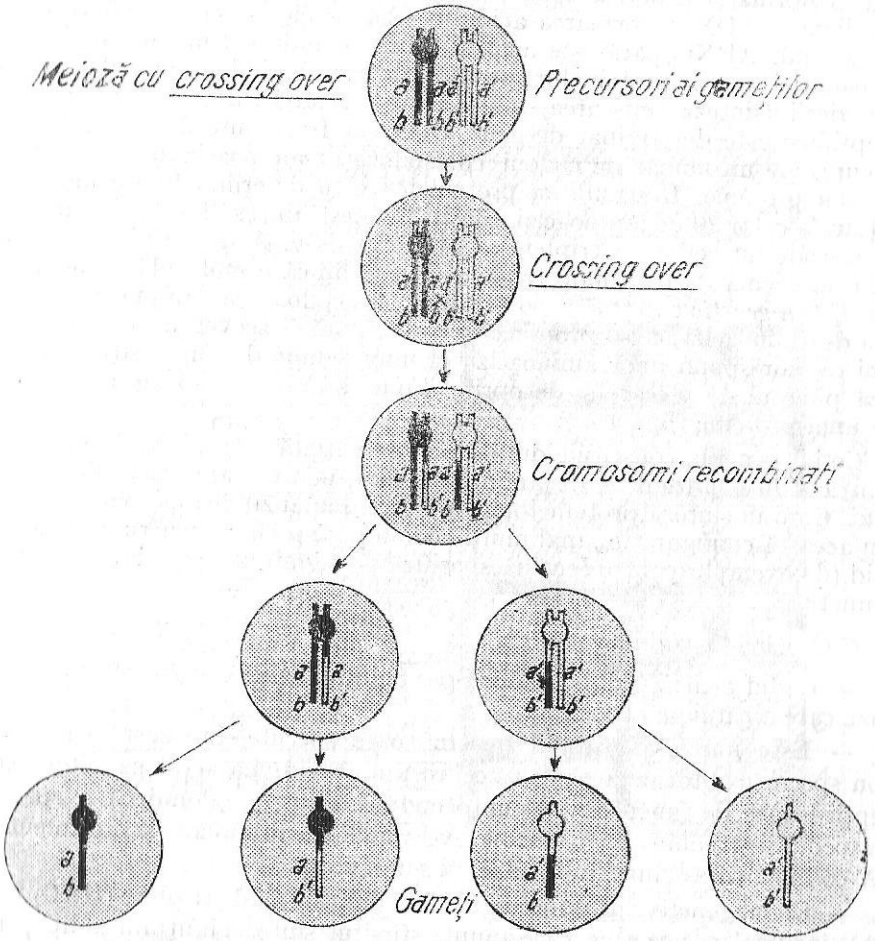


Fig. 1.5. — Recombinarea cromosomilor prin *crossing over* în timpul meiozei.

Cantitativ, ADN mitocondrial uman este mult mai mic, avînd o secvență de 16 569 nucleotide. El este de proveniență strict maternă. Funcțional ADN mitocondrial posedă propriile sisteme de transcripție și traducere a mesajului genetic dar nu sintetizează toate proteinele de care are nevoie mitocondria. Din acest motiv sînt captate din citoplasmă unele enzime (sau subunități ale acestora) pentru care codifică ADN din nucleu.

1.2.2.2. CODUL GENETIC

Informația genetică ereditară este înscrisă de-a lungul filamentului de ADN într-un limbaj codificat, determinat de o anumită succesiune a bazelor azotate, care alcătuiesc literele alfabetului. Pînă în 1983 numărul de baze a căror combinație era cunoscută se apropia de două milioane.

Unitatea de bază a acestui limbaj este *codonul*, format dintr-un grup de trei litere *(tripletă)*, din cele patru posibile (A, T, C, G), cuprinse în alfabetul genetic. Informația genetică este transmisă sub forma unui mesaj, rezultat din replicarea ADN și formarea acidului ribonucleic mesager (ARNm) care preia mesajul. ARNm, părăsește nucleul celulei și induce la nivelul ribosomilor citoplasmatici sinteza proteinelor specifice, de care depind activitățile caracteristice vieții (sinteza, mișcarea, metabolismul). Modelul formării lanțurilor polipeptidice este determinat de gene, care sînt fragmente de ADN. Fiecare genă cuprinde un număr de codoni corespunzător aminoacizilor necesari sintezei unei proteine. Diversitatea proteinelor este determinată de modul de înlănțuire a celor 20 de aminoacizi folosiți în acest proces. Fiecărui aminoacid îi corespunde un codon (o tripletă) de baze azotate. Astfel tripleta ACC codifică o moleculă de triptofan, tripleta CTT codifică o moleculă de acid glutamic. *Codul genetic* exprimă raportul dintre un codon și un aminoacid. Succesiunea de aminoacizi într-o proteină este guvernată de secvența codonilor. Unii codoni nu corespund unor aminoacizi, ci unor semne de punctuație; ei marchează punctul de plecare și de oprire a unei secvențe de baze, corespunzătoare unei proteine (fig. 1.6.).

Codul genetic, constituit din ordonarea variată a trei baze (triplete sau codoni) codifică în total 64 de aminoacizi (4^3), pentru care există deci, 64 de codoni. Cum în sinteza proteinelor se folosesc numai 20 de aminoacizi, rezultă că, în această configurație, mai mulți codoni pot specifica pentru același aminoacid (de exemplu pentru leucină specifică 6 codoni), iar trei dintre ei au rol de punctuație.

Caracterele codului genetic :

— Codul genetic este specific. Specificitatea rezidă în succesiunea celor 3 baze care alcătuiesc un codon.

— Este universal valabil pentru toate speciile, în sensul că același codon specifică totdeauna pentru același aminoacid. La acest caracter există excepții legate de funcția ADN mitocondrial. Astfel, codonul CUA specifică în mitocondrie treonina și nu leucina; AUA codifică metionina și nu izoleucina; UGA codifică triptofanul, în locul unui semn stop.

— Codul genetic are punctuații. Trei din cele 64 de triplete (UAG, UAA, UGA) sînt triplete *non sens*, care anunță sfîrșitul sintezei lanțului polipeptidic.

— Se presupune că începutul sintezei nu este condiționat de o tripletă ci de o quadrupletă (AUGA sau AUGC), care specifică metionina inițială, cu care începe totdeauna translația (traducerea).

— Codul genetic nu are virgulă, delimitarea dintre codoni nefiind formată de un interspațiu.

— Codul genetic nu este suprapus, adică fiecare tripletă este independentă. Niciodată doi codoni adiacenți nu au comun un nucleotid.

— Este degenerat, din cauza faptului că există mai mulți codoni pentru același aminoacid. Degenerarea constituie un element favorabil pentru selecția naturală și asigurarea supraviețuirii organismului.

— Secvențele de codoni din ARNm sînt transcrieri ale secvențelor de triplete desoxiribonucleotidice din ADN.

— Codonii specifică aminoacizi prin intermediul ipurilor diferite de ARN de transfer (ARNt). Molecula de ARNt are o triplet nucleotidică a cărei secvență este complementară unui codon, denumiă din acest motiv anticodon (vezi sinteza proteinelor).

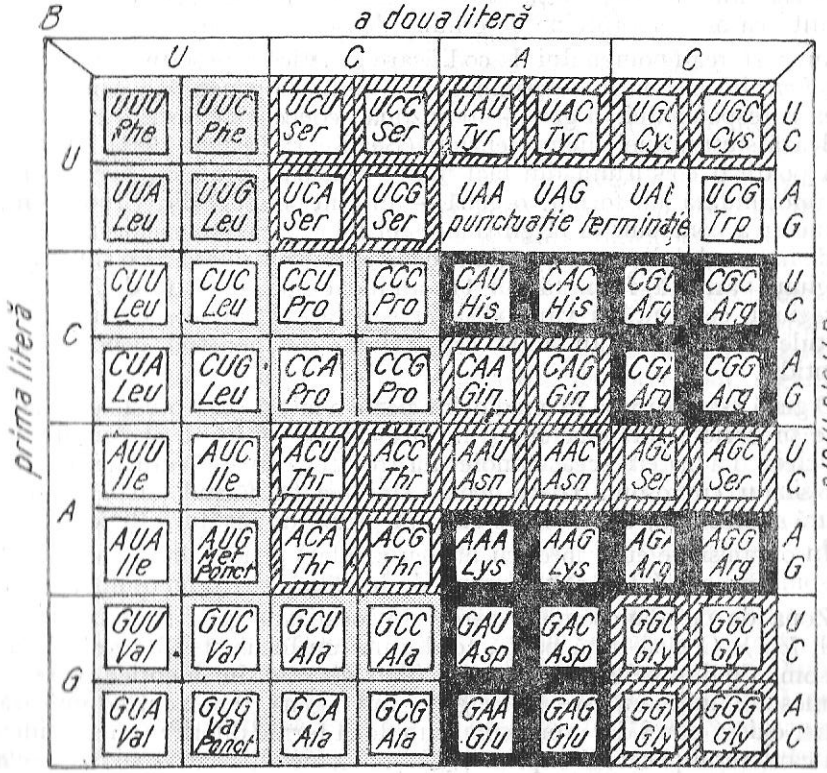


Fig. 1.6. — Tabloul corespondenței între grupele de 3 nucleotide (codoni) și aminoacizii sintetizați în ribosomii celulari. Nucleotidele sînt reprezentate prin bazee azotate A, U, G, C. Cei 20 aminoacizi care intră în structura proteinelor sînt reprezentați prin simboluri de trei litere (Phe = Fenilalanina; Ser = Serina, Tyr = Tirozina...). În chenarul negru sînt aminoacizii cu încărcătură electrică pozitivă (Histidina, Arginina și Lizina) și negativă (acizii Asparfic și Glutamic). În chenarul gri sînt aminoacizii cei mai hidrofobi (Fenilalanina, Serina, Tirozina, Cistina, Leucina, Valina...). Codonul AUG, care codifică pentru Metionină servește și la inițierea lecturii mesajului genetic. Cei trei codoni UAA, UAC și UGA semnalizează sfîrșitul unui mesaj și impun oprirea traducerii (Claude Hénè, 1984).

1.2.2.3. GENA

O secvență de mai multe perechi de baze azotate care poartă codul unei informații specifice (sinteza unei proteine) reprezintă o *genă*. Totalitatea genelor din structura ADN din cromosomi poartă denumirea de *genom*. Genomul uman conține cu probabilitate 50 000 de gene pe cromosonii de proveniență maternă și tot atîtea gene pe cromosomii proveniți de la tată. Din totalul de 100 000 de gene, aproximativ 50 000 codifică pentru snteza proteinelor, restul au funcții de reglare.

Genele sînt cunoscute prin efectele lor, adică prin proteinele cărora le asigură sinteza. Acestea pot fi: a) *enzime*, de care depind reacțiile biochimice care au loc necontenit în organism; *b) proteinele de structură*, care sînt elementele de formare ale țesuturilor; c) *imunoglobulinele*, implicate în procesele de apărare ale organismului; d) *proteinele serice;* e) *factori de coagulare;* d) *hormoni* etc. Variabilitatea acestor proteine determină deosebirile dintre indivizi.

Cunoașterea fenomenului de codificare genetică a proteinelor și descoperirea deficitului enzimatic determinat de o mutație genetică a condus la formularea corespondenței: o genă — o enzimă, concept conform căruia o genă controlează sinteza unei singure enzime (Beadle și Tatum, 1941). Deoarece o enzimă poate fi constituită din mai multe molecule proteice, această relație a fost reformulată sub forma: o genă — un lanț polipeptidic. Studiul imunoglobulinelor a contribuit la lărgirea acestei relații. Se știe că fiecare din lanțurile de imunoglobuline are o regiune constantă, controlată de o singură genă, și o regiune variabilă, formată din 112 aminoacizi, specificată de 2 gene. Cele două regiuni, constantă și variabilă sînt separate printr-o secvență de 1 250 nucleotide netranscrise. În acest caz, relația devine: trei gene — un lanț polipeptidic.

O genă este compusă în medie din peste o mie de baze nucleice. La organismele procariote (fără nucleu) și la virusuri nu există decît o moleculă de acid nucleic. La bacterii această moleculă are cîteva mii de gene care sînt situate pe un singur cromosom. Toate genele sînt legate, făcînd parte din aceeași structură moleculară, alcătuind o singură grupă de legătură (linkage).

În organismele eucariote (cu nucleu celular) genele sînt legate în cadrul cromosomilor; există tot atîtea grupe de legătură cîți cromosomi există.

Zona de pe cromosom pe care este localizată gena se numește *locus* (plural, *loci*). O genă dată ocupă totdeauna un locus specific pe un anumit cromosom. Cînd ambele gene ale unui *locus* genetic sînt identice pe perechea de cromosomi, individul este *homozigot*. Cînd o genă, reprezentînd un caracter oarecare, există pe cei doi cromosomi sub două forme diferite (nu sînt identice pentru caracterul pe care îl exprimă), aceste forme alternative se numesc *alele*. În acest caz individul este *heterozigot* pentru caracterul respectiv (variabilitate genetică). Fiecare individ este homozigot pentru unele *loci* genetice și heterozigot pentru altele.

1.2.2.3.1. Structura genei

Gena este constituită din mai multe regiuni, cu funcții distincte:

a) *Promotorul* este o secvență de ADN aflată la extremitatea 5'. Ea este punctul de acțiune a enzimei ARN polimeraza, care inițiază sinteza proteinelor.

b) *Liderul* reprezintă o secvență de nucleotide care codifică extremitatea 5' a ARN-m-matur. În genele reglatoare există la sfîrșitul secvenței lider, un element de control numit *atenuator*, care intervine în controlul transcripției codului genetic. Dacă celula are o cantitate suficientă de produs final, transcripția se oprește la nivelul atenuatorului.

c) *Secvența structurală*, sau gena propriu-zisă. Aceasta începe cu codonul caracteristic metioninei și specifică sinteza proteinelor.

1.2.2.3.2. Caracterul segmentar al genei

Din 1960 se cunoaște că la bacterii (procariote) copierea mesajului genetic de la ADN la ARN mesager este continuă, ca pe bandă magnetică. În 1977 s-a făcut constatarea cu totul surprinzătoare că la eucariote lanțul de nucleotide din ADN nuclear este mult mai lung decît lanțul ARN mesager. Acesta din urmă nu este deci produsul unei copieri exacte a genei. Cercetările efectuate pe virusuri (adenovirus și SV40) și apoi la șoarece, au confirmat că ADN din gene conține porțiuni excedentare de nucleotide, numite *introni* și porțiuni utile, care sînt transcrise în ARN mesager numite *exoni* (Walter Gilbert, 1978). Intronii au fost descoperiți în gene diverse, ca acelea care codifică pentru ARN ribosomali, globulina, ovoalbumina, lizozimul, hormonul de creștere și insulina la șobolan, imunoglobulinele și hormonul de creștere uman. Această fragmentare poate fi considerabilă. Astfel, în genele care codifică pentru lanțurile de hemoglobină există trei exoni separați de 2 introni. În genele care codifică pentru ovoalbumina albușului de ou există opt exoni și șapte introni. Gena care codifică pentru colagen are mai multe zeci de introni. Cu excepția unor gene care codifică pentru histone (proteine care asigură înghemuirea lanțului de ADN în cromosomi) și pentru unele varietăți de interferoni, organismele superioare au gene segmentate. Intronii sînt uneori mici, formați din aproximativ 100 perechi de baze sau 0,1 kb (1 kb = 1 kilobază = 1 000 perechi de baze). De cele mai multe ori ei au o lungime mai mare decît a exonilor. Într-o genă medie suma tuturor exonilor reprezintă aproximativ 1 000 de nucleotide, în timp ce suma intronilor este de ordinul a 5 000—20 000 de nucleotide (Donchin A., Slonimski P., 1984). Se apreciază că din totalitatea genomului uman 80% este noncodant (format din introni) și în aparență „inutil".

Din aceste constatări s-a desprins concluzia că pentru a dirija sinteza unei proteine, o genă cu segmente diferite (exoni și introni) este transcrisă într-o primă etapă integral, într-o moleculă de ARN pre-mesager. Din acesta se desprind numai exonii care se înlănțuie într-o formă capabilă să codifice proteina finală. Desprinderea exonilor și așezarea lor în ARN mesager presupune un fenomen de secționare enzimatică a fragmentelor, la locurile de joncțiune dintre introni și exoni. Se discută posibilitatea exciziei intronilor prin enzime a căror codificare este asigurată de intronii înșiși, fapt observat în genele mitocondriale. S-a demonstrat posibilitatea autoexciziei, de către intronul ARN ribosomic (Thomas R. Cech, 1982). Această observație dovedește că un acid nucleic poate efectua o cataliză. Tipul de ARN cu activitate catalitică a fost numit *ribozym*.

Rolul intronilor este controversat. Dacă ar avea o utilitate biologică, o mutație (schimbare de structură) într-un intron ar trebui să ducă la modificarea vieții celulare. Prin experiențe de mare finețe și înaltă tehnicitate, efectuate pe genele mitocondriale, s-a dovedit că prin mutații ale intronilor se modifică sinteza unor proteine. Ipotetic ei ar participa la reglarea exprimării genelor situate în cromosomii nucleului, în cursul diferențierii celulare către formarea de țesuturi din perioada embrionară (Slonimski C. R., 1980). În funcție de gradul de diferențiere celulară un intron poate deveni exon și invers. Din această ipoteză s-a desprins supoziția că o singură genă poate dirija sinteza unor proteine diferite. În sprijinul acestei idei a fost adusă constatarea că la șobolan, aceeași genă, cu aspect segmentat, codifică fie pentru calcitonină în

glanda paratiroidă, fie pentru o neuropeptidă în hipofiză. De asemenea s-a observat că o genă de histocompatibilitate poate să codifice pentru două proteine diferite. Aceste aspecte deschid perspective noi în înțelegerea exprimării și reglării genelor. Se conturează elementul de *mobilitate* a structurii patrimoniului genetic.

1.2.2.3.3. Fenomenul de repetare și „mobilitatea" genelor

În interiorul materialului genetic există repetări de secvențe atît pentru genele codificatoare cît și pentru cele necodificatoare. În acest fel se realizează sute de copii ale unei gene, grupate în *familii multigenice*. Un exemplu pentru grupele exonice îl constituie cazul genelor care specifică antigenele majore de histocompatibilitate. Prin metode de inginerie genetică aceste secvențe care se repetă au putut fi izolate și studiate.

Segmentele necodificatoare de ADN se repetă cu o frecvență și mai mare. Astfel, la om, 30 — 50% din ADN aparține familiilor multigenice din această categorie. Unele secvențe, numite „Alu" cu lungime de 0,5 kb se repetă mai mult de 100 000 de ori, reprezentînd 1 — 2% din genomul uman.

Rolul secvențelor de ADN care se repetă nu este cunoscut. Pentru genele codificatoare, sau grupele exonice, se presupune un rol în realizarea produselor de sinteză proteică în momentul de mare solicitare (aspect cantitativ) și de asigurare a diversității lor.

Unele secvențe care se repetă posedă o proprietate remarcabilă, de a fi „mobile" în genom sau „transportabile", de unde și denumirea lor de *transpozoni*. Aceste elemente mobile își schimbă locul în genom cu ocazia unor cicluri cromosomice. Reperarea lor se face prin observarea efectelor asupra funcționării altor gene.

Transpozonii au fost descoperiți de Barbara McClintock în regnul vegetal. Ei au fost bine studiați la bacterii în perioada 1970 — 1980. Transpozonii se prezintă ca elemente genetice cu lungimea de 2 000 — 25 000 perechi de baze. Ei codifică nu numai pentru proteinele care necesită deplasarea lor în interiorul genomului (transpoziția), dar și pentru enzime care conferă rezistența bacteriilor la antibiotice sau la un compus toxic. Mobilitatea acestor segmente genetice explică rapiditatea cu care bacteriile dobîndesc caracterul de rezistență la antibiotice. Transpoziția în sînul genomului se însoțește de duplicarea informației genetice care rămîne prezentă la locul de origine și se inseră (invadează) și alt sector genetic.

Prin același mecanism, al asocierii variabile a fragmentelor de gene care controlează limfocitele, se explică sinteza unei mari diversități de anticorpi.

Cu toate că mecanismul transpoziției nu este bine cunoscut la organismele superioare, similitudinea aranjamentelor de secvențe la extremitățile elementelor genetice mobile lasă să se presupună că transpoziția se efectuează ca la bacterii.

Deplasarea transpozonilor este dirijată și reglată genetic. Transpozițiile reprezintă deci o sursă potențial importantă a variabilității unei specii. În același timp, prin rearanjamentele cromosomale pe care le pot produce, transpozonii pot perturba exprimarea unor gene necesare vieții.

1.2.2.3.4. Metilarea genelor

Deși genele sînt prezente în toate celulele, exprimarea lor este diferențiată în funcție de organ; de exemplu numai celula hepatică sintetizează albumina. Aceasta presupune că diferite părți ale genomului sînt active în mod preferențial.

Expresivitatea celulară a unei gene, sau absența acesteia a fost legată de fenomenele de metilare și demetilare, cunoscute prin realizarea unui model experimental (modelul lui Riggs și Duarte în 1975), verificată apoi prin metode de inginerie genetică. Rezultatele cercetărilor arată că genele sînt mai puțin metilate în celulele care le exprimă și sînt hipermetilate în celulele care nu le exprimă. Elementul molecular care poate fi metilat este citozina, sub acțiunea metilazei, în secvența de nucleotide citozină-guanină (C—G) din ADN. Rezultă astfel 5 metilcitozina (5 MeC). Cum secvența C—G nu este frecventă, rezultă că numai 2 — 7% din citozinele totale ale genomului mamiferelor sînt metilate, dar în cadrul secvenței C—G metilarea se întîlnește în proporție de 70 — 90%.

După ipoteza lui Riggs, în perioada embriogenezei se produce o metilare intensă, cu uniformizarea ADN embrionar. Pe măsura diferențierii celulare și tisulare se produce o demetilare specifică a unor *situs*-uri din genom, cu exprimare celulară corespunzătoare. Experimental (prin inginerie genetică) s-a demonstrat că metilarea *in vitro* a genelor purificate și reintroducerea lor în celula de mamifer a determinat blocarea exprimării genei.

Studii de metilare globală au pus în evidență compartimentarea genomului, în zone destul de întinse ale ADN care sînt metilate și care nu sînt exprimate celular, numite cromatină puternic condensantă și zone nemetilate cu exprimare celulară. Conceptul de „domeniu" de metilare face posibilă împărțirea genomului în zone active și inactive (Linda Sperling — 1983).

1.2.3. SINTEZA PROTEINELOR

Biosinteza proteinelor este funcția genelor și reprezintă procesul complex de transfer al informației de la ADN nuclear la polipeptide, sub forma codului genetic. Acest proces se face etapizat, pornind de la matrița existentă în ADN, trecînd prin elementul intermediar care copiază mesajul, reprezentat de ARNm și ajungînd la structuri capabile să transforme mesajul genetic într-o secvență de aminoacizi, formate din ARN ribosomal (ARNr) și ARN de transfer (ARNt).

Schematic, această succesiune de reacții cuprinde următoarele secvențe: *a) transcripția* sau trecerea ADN la copia sa în negativ, ARNm; *b) transmisia*, sau migrarea ARNm în citoplasma celulară; *c) traducerea* sau sinteza polipeptidelor în ribosomii celulari, la care participă ARNr și ARNt; *d) reglarea sintezei proteice* prin intermediul genelor reglatoare.

1.2.3.1. TRANSCRIPȚIA

ADN fiind o moleculă foarte grea nu poate părăsi nucleul eucariot (separat de citoplasmă prin membrană nucleară), iar cantitatea mare de informații genetice pe care o cuprinde, depășește nevoile de moment. De aceea, pentru „dictarea" sintezei proteice într-o celulă dată este necesară (suficientă) o mică parte din această informație. Mesajul genetic se transcrie pe

o scurtă secvență, prin replicarea (autoreproducerea) ADN și formarea unei molecule cu greutate moleculară mai mică, capabilă să traverseze membrana nucleară și să transmită informația în citoplasmă, *ARN mesager*. În fenomenul de replicare a ADN, filamentele complementare ale moleculei mamă se separă și un filament vechi servește pentru sinteza unui filament complementar nou. Deschiderea dublei elice a ADN, necesară recopierii lanțului de baze, se face sub acțiunea unor enzime, *ARN tanscriptaze-ADN dependente*, sau *ADN polimeraze*. La începutul replicării se produc *en aval* de punctul de separare a celor două lanțuri, răsuciri ale filamentelor care pot împiedica continuarea operației. Acest lucru este evitat prin acțiunea unor enzime, din care face parte și *gyrasa*, care induc o detorsionare (desrăsucire) a filamentelor la nivelul bifurcației de replicare. Gyrasa taie un filament al dublei elice, menține extremitățile apropiate și le resudează, cu refacerea lanțurilor. Nefuncționarea acestui sistem enzimatic compromite activitatea celulei (Claude Hélène, 1984) (fig. 1.7).

La eucariote, replicarea ADN determină într-o primă fază formarea unui ARN premesager în care sînt transcrise integral toate segmentele din filamentul de ADN. ARN premesager cuprinde astfel atît segmentele care codifică pentru proteine, exonii, cît și fragmentele „inactive", intronii. Sub acțiunea unui sistem enzimatic specific se realizează într-un al doilea timp o secționare a fragmentelor, la locurile de joncțiune dintre introni și exoni, se elimină intronii și se realipesc fragmentele de exoni. În această formă se realizează ARNm — matur care cuprinde codul genetic pentru sinteza proteinelor (fig. 1.8). Molecula de ARNm este stabilizată prin adăugarea unei secvențe de poliadenozină, formată din 40—200 nucleotide, la extremitatea 3'. La cealaltă extremă a moleculei de ARNm se află o secvență de guanidină 7 metil, cu rol în inițierea sintezei proteice. ARNm se prezintă, în final sub formă monocatenară helicoidală (un singur lanț de nucleotide). Structural, se deosebește de ADN prin faptul că are riboză în loc de des-

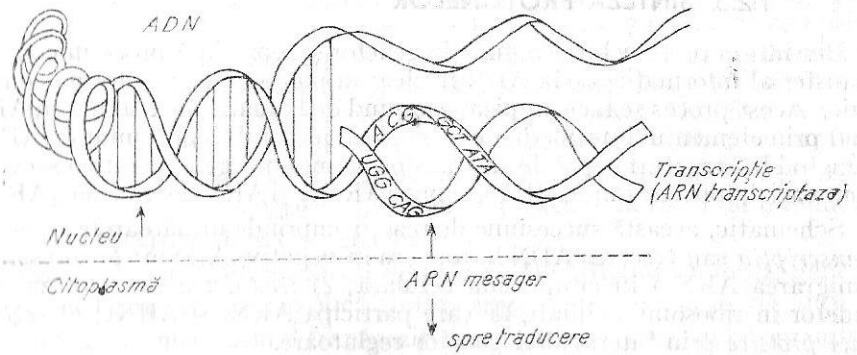


Fig. 1.7. — Sinteza ARN mesager.

oxiriboză și uracil în loc de tiamină. Deci bazele azotate care intră în structura ARNm sînt adenina, guanina, citozina și uracilul. Succesiunea bazelor din ARNm reflectă succesiunea bazelor din ADN, cu complementaritate sterică:

ADN:	A	G	C	T
	|	|	|	|
ARNm:	U	C	G	A

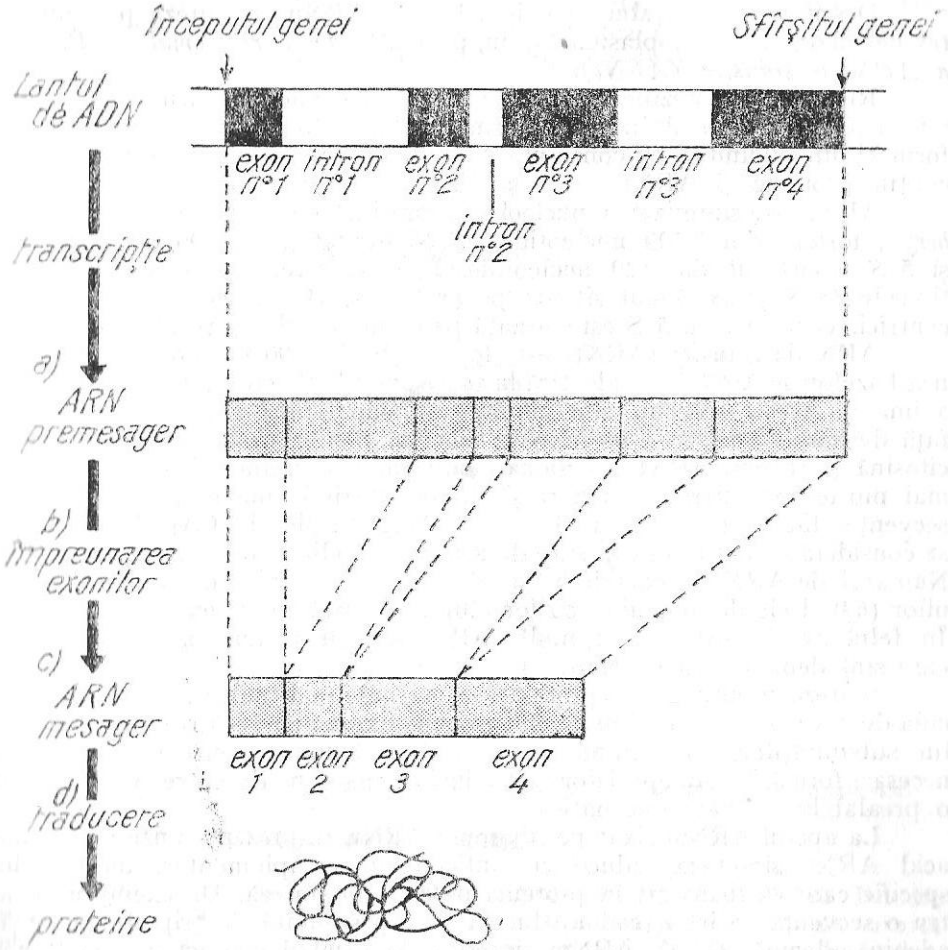


Fig. 1.8. — Schema sintezei proteice pornind de la ADN segmentar. Fragmentul de ADN corespunzător unei gene, cuprinde segmente active, formate din codoni care specifică sinteza proteinelor (exoni) și segmente inactive (introni). În procesul de sinteză proteică se succedă mai multe etape; a) transcrierea, sau recopierea integrală a genei într-o moleculă de ARN premesager; b) excizia intronilor și împreunarea exonilor; c) obținerea prin sudarea exonilor a unei molecule de ARN mesager care conține lanțul de nucleotide necesare codificării proteinei corespunzătoare genei; d) traducerea mesajului genetic într-un lanț de aminoacizi care formează proteina (A. Danchin, P. Slonimski, 1984).

1.2.3.2. TRANSMISIA

O parte din catena de ARNm formată în nucleu migrează sub formă de granule, prin porii membranei nucleare, în citoplasmă.

1.2.3.3. TRADUCEREA

Reprezintă procesul de sinteză a polipeptidelor, care presupune intervenția unui sistem de corespondență complex, codul genetic.

Descifrarea mesajului genetic adus de ARNm și sinteza proteinelor, revine ribosomilor citoplasmatici, în prezența *ARN ribosomal (ARNr)* și a *ARN de transfer (ARNt)*.

Ribosomii reprezintă particule de 5—20 microni, situate pe suprafața externă a reticulului endoplasmatic din citoplasma celulară. Ei sînt formați din subunități cu constantă de sedimentare diferită. Aceste particule conțin proteine și ARNr.

ARNr este sintetizat în nucleol și se prezintă sub 3 tipuri: *28 S (Svedberg)*, format din 5 500 nucleotide, *18 S*, format din 2 500 de nucleotide și 5 *S*, constituit din 120 nucleotide. La mamifere, genele care specifică tipurile *18 S* și 28 S sînt situate pe brațele scurte ale cromosomilor acrocentrici. Gena pentru 5 S este situată pe cromosomul 1 și pe alți cromosomi.

ARN de transfer (ARNt) este format din 75—90 nucleotide. Succesiunea bazelor de ARNt este identică la toate speciile (bacterii, virusuri, plante, animale). Aceste secvențe sînt numite anticodoni, fiind stereocomplementari față de bazele transcrise pe ARNm: adenină pentru uracil, guanină pentru citosină și invers. ARNt funcțional, în formă de treflă se realizează după mai multe remanieri: secționări și suplimentări de nucleotide (se elimină secvența lider și secvența 3′ și se adaugă tripletul CCA). La eucariote se consideră că există cîteva sute de gene care codifică pentru sinteza ARNt. Numărul de ARNt la eucariote este de 56, mai apropiat de numărul codonilor (64) decît de al aminoacizilor (20) care intră în structura proteinelor. În felul acesta există mai mulți ARNt pentru un aminoacid, situație în care sînt denumiți *izoacceptori*.

Sinteza propriu-zisă a proteinelor cuprinde mai multe secvențe. Molecula de ARNm, lungă de 150 nanomicroni se fixează pe 4—5 ribosomi la nivelul subunităților, constituind un ansamblu denumit *polisom*. Aminoacizii necesari formării polipeptidelor sînt aduși la ribosomi de către ARNt, după o prealabilă activare enzimatică.

La apelul ARNm fixat pe ribosomi, ARNt, în prezența enzimei aminoacid ARNt sintetaza, aduce cu anticodonul complementar, aminoacidul specific care va fi inserat în proteina pe cale de sinteză. De exemplu: pentru o secvență de baze (codon) din ADN, reprezentată de tripleta guanină-adenină-adenină (GAA), ARNm sintetizat la locul de contact cu fracțiunea respectivă a ADN, va transcrie tripleta în codon complementar: citosină—uracil—uracil (CUU). Fixat pe ribosomi, ARNm induce intervenția anticodonului complementar, GAA, fixat pe ARNt, care preia din citoplasmă aminoacidul specific codonului respectiv (acidul glutamic în cazul exemplificat) și îl aduce la ribosomi pentru a fi introdus în molecula proteică (fig. 1.9).

Aminoacizii sînt codificați de codoni (triplete) dispuse linear, fiecare tripletă avînd specificitate pentru un aminoacid. Aminoacizii din codul genetic se numesc codonici spre a-i deosebi de alți aminoacizi din structura proteinelor (hidroxiprolina, hidroxilizina). Cele patru baze ale catenei de ARNm (A, U, C, G) se pot combina în 64 variante sau secvențe de codoni. Dintre acestea, 61 sînt specifice celor 20 aminoacizi cunoscuți. Trei codoni (UAA, UAG, UGA) neavînd specificitate pentru aminoacizi sînt denumiți codoni *non sens* sau *terminatori*. Aceștia sînt folosiți ca semne de punctuație la terminarea unui lanț polipeptidic. Specificarea aminoacizilor și citirea codonilor are loc unidirecțional.

Transferul informațional exprimat prin relația fundamentală ADN-ARN-proteină a fost numită *codificare* (totalitatea reacțiilor de transcriere și traducere din care rezultă sinteza de lanțuri polipeptidice).

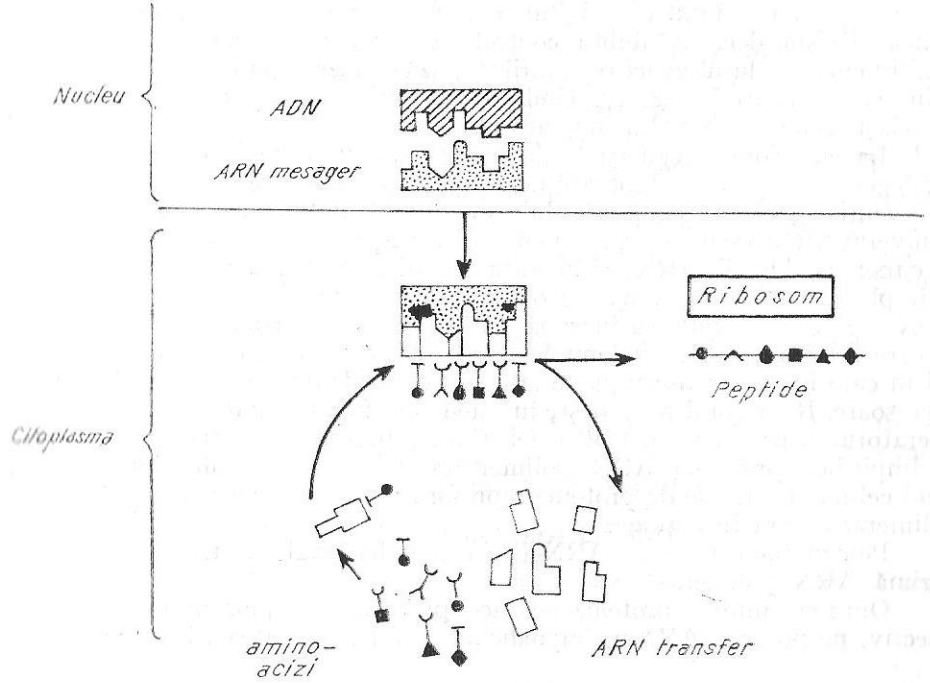


Fig. 1.9. — Diagrama căii de transmitere a informației genetice în sinteza proteinelor.

1.2.3.4. REGLAREA SINTEZEI PROTEICE

Sinteza proteinelor se face sub acțiunea genelor de structură. Fiecare celulă conține un echipament genetic capabil să inducă sinteza tuturor polipeptidelor. Cu toate acestea, sinteza proteinelor se face diferențiat, fiecărui tip de celulă corespunzîndu-i o anumită sinteză proteică. Aceasta se explică prin faptul că genele sînt active în unele celule și inactive în altele ca urmare a controlului activității genetice, efectuat tot prin intermediul genelor. Acțiunea de reglare a sintezei proteice a fost descrisă pentru prima dată de Jacob și Monod în 1960.

Cele mai multe informații despre mecanismele de reglare genetică au fost furnizate de microorganisme, în special de *Escherichia coli* care își modulează sinteza de enzime în funcție de compoziția mediului în care crește (cu glucoză sau cu lactoză). Operonul lactozei a constituit un model de studiu al reglării genetice.

Genele care acționează sau care reprimă activitatea genelor structurale se numesc *gene reglatoare*. Genele structurale sînt legate de o genă de control, numită *operator*. Ansamblul gene de structură—operator este numit *operon*. Operonul intră în relație cu gena reglatoare care poate fi situată în vecinătate sau la distanță de operon. Gena reglatoare are calitatea de a induce sinteza unei enzime, în prezența unui substrat ce trebuie

metabolizat *(adaptare enzimatică)*, sau de a reprima sinteza unei enzime *(adaptare negativă)*. Represia se face fie prin inhibarea unei enzime specifice, fie prin reacție inversă *(feed-back)*, cînd un produs final rezultat dintr-un proces metabolic inhibă activitatea enzimei care a generat reacția metabolică. Există deci un dublu control al genelor de structură: un control pozitiv cînd produsul genei reglatorii inițiază transcripția la nivelul promotorului și un control negativ, cînd transcripția este reprimată de produsul aceleiași gene, la nivelul operatorului.

La eucariote mecanismele de reglare sînt mult mai complexe. Pentru înțelegerea lor au fost elaborate modele complicate care încearcă să explice intervenția genelor reglatoare la mai multe nivele ale sintezei proteice: la nivelul ARN premesager, în momentul transportului ARNm în citoplasmă, în cursul traducerii. ARN polimeraza nu inițiază fabricarea unui ARNm la întîmplare. Această enzimă are o afinitate particulară pentru promotorul ADN ceea ce îi permite să înceapă sinteza ARNm într-un loc precis. Viteza cu care se formează ARNm depinde de secvența bazelor promotorului. Momentul în care începe transcripția se află sub dependența proteinelor de reglare, represoare. Represorul recunoaște în mod specific un segment scurt al ADN, operatorul situat la începutul genei. Cînd represorul este fixat pe operator se împiedică progresia ARN polimerazei de-a lungul moleculei de ADN. Cînd celula are nevoie de proteine represorul se separă de operator și ARN polimeraza intră în acțiune.

Pentru fiecare tip de ARN (nuclear, ribosomal, de transfer) există o enzimă ARN polimerază specifică.

Oprirea sintezei proteice se face prin fixarea unor proteine, în mod selectiv, pe propriul ARNm, împiedicînd astfel activitatea ribosomilor.

1.2.4. POLIMORFISMUL GENOMULUI

Fiecare pereche de cromosomi este formată dintr-un cromosom matern și unul patern ceea ce face ca genomul unui individ să conțină o structură genetică unică. La heterogenitatea genomului contribuie și mutațiile genetice și mai ales recombinările fragmentelor de ADN în cursul formării celulelor germinale a spermatozoizilor și ovulelor. În timpul meiozei, distribuția întîmplătoare a cromosomilor în gameți oferă posibilitatea unui număr infinit de combinații care explică polimorfismul genomului. În acest proces, cromosomii analogi schimbă secvențe genice *(crossing over)* determinînd apariția ce gene diferite pe un anumit *locus* al unei perechi de cromosomi (stare de heterozigot pentru un caracter anumit). Un *locus* ocupat de alele diferite se numește *locus polimorfic*.

Din studiul variabilității genetice se știe că un individ are aproximativ 6 700 de gene sub formă heterozigotă, din totalul de > 100 000. Pentru cele 23 de perechi de cromosomi ai speciei umane există 2^{23} de combinații posibil de realizat în gamet. Probabilitatea ca un părinte să aibă doi copii cu un set cromosomic identic este de unu la 2^{23} sau de unu la 8,4 milioane (cu excepția gemenilor monozigoți).

Indivizii heterozigoți au un comportament mai bun în condiții de mediu înconjurător variabil, decît indivizii homozigoți. Ei rezistă mai bine la agresiunile mediului înconjurător, au o mai mare vitalitate, au parametri fizici superiori.

Homozigoții rezultați din linii cosangvine de genitori au capacitate adaptativă scăzută.

Pe lîngă aceste date devenite relativ „clasice" apare un nou concept referitor la organizarea genomului, prin descoperirile din ultimii ani, care multiplică polimorfismul genetic. Structura ADN nu mai este privită ca un ansamblu compact de gene. I se atribuie o conformație îmbucătățită prin existența de porțiuni codificatoare întrerupte de zone care nu specifică pentru sinteza proteinelor și care ocupă 80% din genom. S-au descris spații intergenice, familii multigenice cu secvențe de gene repetate. În polimorfismul structural al ADN sînt cuprinse deci gene unice, familii multigenice, secvențe non-codante unice și ADN non-codant în secvențe repetate.

Structura ADN este influențată, în afara meiozei, de diferite evenimente ca: — mutațiile punctate în care se înlocuiește un nucleotid cu altul, asocierea de fragmente ieșite din cromosomi diferiți, numite recombinări. Se disting recombinări „prin omologie" care survin între două secvențe de ADN omoloage și recombinări „ilegitime", prin ruperea și alipirea unor segmente puțin sau deloc omoloage, — deplasarea unor secvențe (transpozoni) dintr-un loc în altul.

Aceste „mișcări" petrecute în structura ADN, deși relativ rare, pot determina discontinuități bruște în evoluția „mutațională" a genomului cu implicații care depășesc sfera fiziologică a polimorfismului genetic.

1.2.5. PERMANENȚA MESAJULUI GENETIC

De la apariția vieții pe pămînt, singurul element permanent intact și poate indestructibil este mesajul genetic (Jerôme Lejeune). Mesajul ereditar, în aparentă contradicție, dar în unitate dialectică cu diversitatea biologică a indivizilor, este realizat prin replicarea ADN existent în nucleii celulelor. Fiecare fragment de ADN codifică constituenții organismelor și ai celulelor: lanțurile polipeptidice, enzimele și toate componentele necesare vieții.

Prin combinația de gene conținute în nucleul celulelor sale, orice individ este unic. Prin unirea celulelor sale sexuale cu celulele sexului opus, el va da naștere unui individ diferit de el însuși și în felul său, unic. Numai genele supraviețuiesc trecînd de la o generație la alta. Ținînd seama de acest aspect, individul nu se reproduce, ci procreează (Albert Jacquard).

Din punct de vedere strict genetic, individul reprezintă vectorul genelor care transmit mesajul ADN, cu constanța și diversitatea sa. Repetitiv în varietatea sa aparentă, ADN-ul are puterea de conservare și de transmisiune, generează numeroase mutații și prin aceasta permite adaptări la situații de mediu viitoare. Pe plan populațional aceste aspecte se traduc în unitatea și diversitatea indivizilor. Caracterul de unitate este conferit de programul genetic care comandă dezvoltarea și funcționarea organismelor. Toți indivizii unei specii posedă același bagaj genetic, format din unități distincte, genele. Unitatea de structură a genelor formează omogenitatea fenotipului unei populații. Elementul de diversitate a indivizilor este determinat de mutațiile genetice. Acestea fac ca fiecare individ să fie unic, prezentînd un ansamblu de caractere care îi sînt proprii și constituie fenotipul său: culoarea ochilor, a părului, a pielii, forma mîinilor, trăsăturile feței, înălțimea.

Rezultă că cele două caracteristici esențiale ale ființelor vii sînt diversitatea și unitatea care formează populațiile naturale.

1.2.6. ERORI ALE PROGRAMULUI GENETIC (mutațiile genetice)

Mutația genetică se definește ca o modificare stabilă în structura ADN, transmisibilă ereditar. Modificarea programului genetic normal (genomutația) reprezintă un eveniment molecular întîmplător, apărut în cursul diviziunii celulelor germinale, determinînd în final, o schimbare cantitativă sau calitativă a proteinei sintetizate și, prin aceasta, boli ereditare ale produsului de concepție. Mutațiile genetice din celulele somatice nu se transmit la descendenți.

Genomutația poate interesa toate categoriile de gene (de structură, reglatoare, operatoare).

Cauzele mutațiilor sînt în mare parte necunoscute. Foarte rar ele se produc spontan; de regulă sînt induse de factori externi. Experimental, a fost posibilă producerea lor sub acțiunea radiațiilor ionizante, (ca lungime de undă comparabilă cu distanțele interatomice ale moleculei nucleice), sub acțiunea virusurilor cu ADN și posibil cu ARN (prin asemănare structurală) și sub acțiunea unor molecule chimice care perturbă fenomenul de replicare (coloranți de acridină, azot-mustar, acidul nitros).

Razele ultraviolete cu lungimea de undă sub 300 nanometri, razele X și gamma determină alterări structurale ale ADN. În cazul razelor ultraviolete se produc legături chimice puternice între două baze pirimidinice succesive pe același lanț. Consecutiv, se rup legăturile slabe cu bazele complementare de pe lanțul al doilea, ceea ce duce la dezorganizarea dublei spirale a ADN. Razele ionizante (α și gamma) produc rupturi ale filamentelor de ADN prin mecanismul indirect al radiodializei apei (radicali de H și OH foarte reactivi).

Diferite substanțe chimice pot altera ADN prin acțiunea directă a unor metaboliți rezultați din degradarea chimică în organism, care se leagă de bazele guaninice ale ADN-ului. Benzopirenii, prezenți în cantități apreciabile în fumul de țigară sînt metabolizați sub formă de dioli epoxizi, foarte reactivi, capabili să modifice bazele din ADN. Unele substanțe chimice slăbesc legăturile dintre bazele purinice și desoxiriboză, cu pierderea, în final a bazei purinice (A sau G). Această reacție se poate produce și spontan. Se consideră că o celulă umană pierde în medie 20 000 de baze pe zi. *Mutațiile genetice spontane* se pot produce sub acțiunea unor factori endogeni, ca variațiile termice ale atomilor din molecula de ADN, nerespectarea complementarității bazelor, defecte de „reparare" a unor secvențe de ADN, producerea unor recombinări inegale între gene nealele.

Mecanismul mutației genice este heterogen. Poate fi o mutație *monogenică*, prin abaterea de la „normele fixe" de împerechere a bazelor purinice și pirimidinice în filamentele de ADN. În mod normal, singurele împerecheri posibile sînt A-T și invers și G-C și invers. Această specificitate este determinată de legăturile de hidrogen. Modificarea acestor legături într-o moleculă de adenină, face posibilă cuplarea anormală a acesteia cu citozina. În replicarea următoare, adenina se va împerechea cu timina, iar citozina (care înlocuiește timina) se va cupla cu guanina și nu cu adenina (cum ar fi

făcut-o timina). Această aberație duce la înlocuirea unui aminoacid cu altul în procesul de sinteză proteică și deci la modificarea mesajului ereditar. Efectele acestei stări pot fi minime în funcția moleculei proteice sau pot consta în suprimarea tuturor funcțiilor acesteia.

În corelație cu mutațiile monogenice s-a descris fenomenul de *polialelie*, determinat de mai multe mutații genetice, survenite succesiv pe un singur locus. Se știe că pe un locus dat, situat pe cromosom, există o singură genă. Printr-o mutație, gena nouă va codifica sinteza unei proteine modificate. În această genă nouă, mai poate apare o mutație. Prin repetarea mutațiilor se ajunge la o *serie polialelică* pe același locus. Polialelia explică diferitele variante ale unei stări patologice. De exemplu, deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază are cel puțin 100 de variante, controlate de tot atîtea alele. Se consideră că 20—50% dintre toate genele au cel puțin două forme alelice.

Uneori există două sau mai multe mutații genetice situate pe *loci* diferiți, capabile să producă un tablou patologic similar, determinînd *ereditatea poligenică*.

Modalitățile diferite de genomutații realizează *heterogenitatea genetică*. În interiorul unor limite fiziologice foarte largi, genomutațiile determină variante care stau la baza polimorfismului genetic și asigură adaptabilitatea speciei în condiții noi de mediu exterior.

1.2.6.1. TIPURI DE MUTAȚII GENETICE

A) Mutații prin înlocuire. Se realizează cînd o bază azotată este înlocuită cu alta. Aceasta se poate face prin mai multe modalități:

a) Prin *tranziție*, cînd o bază purinică sau pirimidinică este înlocuită tot cu una purinică și respectiv pirimidinică. De exemplu existența legăturilor A-C (sau C—A), în loc de A—T (sau T—A); T—G (sau G—T), în loc de C—G (sau G—C).

b) Prin *transversie*, cînd o bază purinică este înlocuită cu o bază pirimidinică și invers. De exemplu: A—G (sau G—A) în loc de A—T (sau T—A); G—T (sau T—G) în loc de C—G (sau G—C).

B) Mutații prin inversie, determinate de răsturnarea unei triplete și lectura sa în sens invers, situație cînd un aminoacid este înlocuit cu altul. De exemplu:

```
A—U                          C—G
C—G ——— triptofan            C—G ——— glicină
C—G                          A—U
```

C) Mutații prin deleție, produse prin pierderea unei părți de nucleotid, cu falsificarea lecturii tripletei *(codoni non sens)*. Pierderea de material genetic se poate limita la cîțiva codoni, deci la o parte dintr-o genă, sau la cîteva gene. De exemplu:

```
A—T deleție
C—G
C—G
```

D) Mutații prin inserție, realizate prin introducerea într-un mesaj anumit a unei noi perechi de nucleotide, cu falsificarea lecturii tripletei.

De exemplu:

Normal:	A—T	*Mutație:*	G—C
	C—G		A—T
	C—G		C—G

În acest exemplu există o dublă mutație: inserția perechii G-C și trecerea pe locul II a perechii A-T.

Prin deleție și inserție se produce o perturbare generalizată a mesajului genetic. Proteina sintetizată este modificată și produce, la rîndul ei, o deviație corespondentă a unor funcții ale organismului. Un exemplu ilustrativ este reprezentat de talasemie, în care se produce o mutație la una din cele 438 de subunități ale betahemoglobinei. Această mutație schimbă ordinea bazelor din codonul lizinei. Astfel, succesiunea normală AAG este înlocuită cu TAG. Codonul nu poate fi interpretat de nici un ARNt, lizina nu este încorporată în lanțul proteic, sinteza proteinei este blocată. Tot prin înlocuirea unui aminoacid cu altul, dictată de mutația prin inserție a unor perechi de baze din nucleotidul ADN, se explică siclemia (hemoglobinoza S) în care acidul glutamic este înlocuit cu valina. S-au descris peste 300 hemoglobine anormale, produse prin acest mecanism.

În afara substituirii unui singur aminoacid în molecula proteică, mutațiile genetice se mai pot exprima și prin alte tipuri de anomalii moleculare cum sînt: a) *absența situs-ului receptor pe suprafața sau în interiorul celulei* ca în hipercolesterolemia familială (defect de receptor pentru lipoproteinele cu densitate joasă [1]); b) *deficitul în activitatea unei enzime localizată în mod normal în lizozomi, mitocondrie, sau spațiul extracelular.* Un exemplu îl constituie fenilcetonuria [2] prin deficit de dihidropterin reductază, o formă rar întîlnită, rezistentă la tratamentul dietetic; *c) absența producerii de proteine specifice sau de proteino-glucide,* ca în edemul angioneurotic ereditar prin defect de biosinteză a inhibitorului C_1 esterază.

După cum falsificarea mesajului ereditar interesează formarea unor molecule, diferențierea tisulară sau organogeneza, genopatiile se împart în:

— *Genopatii moleculare* (chimiodisplazii) prin mutație genetică unică, conducînd la modificarea sintezei proteinelor.

— *Genopatii tisulare* (histodisplazii) prin alterarea diferențierii celulelor sau țesutului unuia sau mai multor organe. Efectul genomutației afectează porțiuni din genom care codifică în același timp inductori ai embriogenezei și molecule structurante pentru viața postnatală *(vezi capit. Histodisplazii* pag. 118).

— *Genopatii malformante* (morfodisplazii) produse de mutații genetice care determină perturbarea formei sau dezvoltarea unor organe *(vezi capit. Malformații,* pag. 122).

1.2.7. TRANSMITEREA EREDITARĂ A GENOPATIILOR

Variabilitatea și exprimarea caracterelor organismului a fost atribuită genelor, înainte ca acestea să fie cunoscute, pe baza studiilor lui Johann Gregor Mendel, efectuate între anii 1856—1865, asupra hibrizilor vegetali. Din ipotezele emise (verificate întru-totul mai tîrziu), rezultă că elementele

[1] Vezi vol. 3, pag. 746—748
[2] Vezi vol. 3, pag. 609—621

sau caracterele moștenite de descendenți, asociate în hibrid, se separă în celulele reproducătoare ale acestuia, separarea făcîndu-se la întîmplare (fenomen de discontinuitate a patrimoniului ereditar).

Reluată după 1900 (Hugo de Vries, Karl Correns, Erich Tschermak), concepția lui Mendel a fost aplicată la studiul recurențelor unor boli ereditare (analiza arborelui genealogic), pornind de la ideea că modul de comportare a caracterelor exprimate în fenotip reflectă întocmai modul de comportare a genelor corespunzătoare (devenite unități funcționale mendeliene). Proprietățile genelor pot fi, deci, studiate indirect, prin analiza caracterelor fenotipice (devenite astfel *markeri*). Din aceste considerații s-au desprins modalitățile de transmitere ereditară.

Pentru înțelegerea transmiterii ereditare a bolilor genetice este necesară definirea relațiilor existente între gene și caracterele exprimate de acestea, precum și a relațiilor dintre gene, prin noțiunile de genotip și fenotip.

Genotipul reprezintă totalitatea genelor care determină caracterele unui organism în diferite etape ale ontogenezei. Folosit la modul concret, termenul de genotip se poate referi numai la genele corespunzătoare unui caracter dat.

Fenotipul cuprinde totalitatea caracterelor unui organism, corespunzătoare genotipului și influențelor de mediu, exprimate, la nivel molecular, tisular, de organ sau la sisteme de organe, vizibile direct sau prin intermediul mijloacelor de investigație. Aceste caractere determină individualitatea biologică.

Exprimarea fenotipică este condiționată de relația dintre genele alele situate pe loci omologi ai unei perechi de cromosomi, care controlează același caracter (gene aleliforme), de proveniență maternă și paternă. Cînd cuplul de alele are aceeași structură și informație genetică, corespunzătoare aceleiași exprimări fenotipice se realizează starea de *homozigot* a individului pentru caracterul respectiv. Cînd o persoană are gene alele diferite, fiecare determinînd pentru același caracter exprimări fenotipice diferite, se realizează starea de *heterozigot.*

În cadrul stării de heterozigot, puterea de exprimare a uneia sau a alteia dintre cele două gene alele în legătură cu caracterul pe care îl specifică, depinde de caracterul dominant, recesiv sau codominant pe care îl are gena alelă.

Caracterul dominant conferă genei capacitatea de a exprima fenotipic o anumită trăsătură, mascînd alela pereche.

Caracterul recesiv al unei gene nu afectează aspectul fenotipic, acțiunea sa fiind inhibată de prezența unei alele diferite care o domină.

Codominanța se referă la genele alele care, în stare heterozigotă, își exercită concomitent funcția genetică, trăsătura în cauză avînd ambele exprimări fenotipice (cazul grupei sanguine AB).

1.2.7.1. ANOMALII MONOGENICE

Bolile produse prin transmiterea ereditară a unei singure gene mutante au ca mecanism patogenic trei variante: *a) transmiterea autosomal recesivă; b) transmiterea autosomal dominantă; c) transmiterea legată de cromosomul X,* sau *X-linkată.*

În transmiterea ereditară termenii de „dominant" și „recesiv" exprimă mai degrabă modul de manifestare a bolii în arborele genealogic al unui individ afectat decît diferențe fundamentate în mecanismul genetic. Termenul *dominant* arată că mutația poate fi clinic manifestă cînd individul are o singură doză a mutației, el fiind heterozigot. Termenul de *recesiv* implică existența dozei duble, ambele gene fiind mutante pentru ca boala să se manifeste clinic. În acest caz individul este homozigot. Genele în sine nu sînt dominante sau recesive, numai efectele lor determină stări patologice ce se clasifică în dominante sau recesive.

Aceste boli, determinate de o mutație genetică unică se transmit după modelul mendelian.

Individul care manifestă boala este desemnat cu termenul de *cazul index*, *propositus* sau *proband*.

1.2.7.1.1. Transmiterea autosomal recesivă

În acest tip de transmitere ereditară individul afectat de o boală a moștenit cîte o genă patologică de la fiecare din părinți. Manifestarea bolii se face deci numai în stare de *homozigot* (doză dublă) părinții individului afectat fiind fenotipic sănătoși și genotipic purtători pentru caracterul genetic în cauză. Heterozigotul avînd o genă recesivă responsabilă pentru o anomalie autosomală nu manifestă boala, fiecare celulă a organismului său fiind capabilă să producă aproximativ 50% din numărul de molecule proteice active. Împerecherea sa cu un individ sănătos (fonotipic și genotipic), deci cu două gene normale pentru trăsătura respectivă, va duce la nașterea unor copii sănătoși, din care 50% vor fi heterozigoți, purtători ai genei afectate.

Împerecherea cu o persoană heterozigotă pentru trăsătura respectivă (fenomen frecvent numai în grupuri populaționale închise, sau în caz de consangvinitate) duce la apariția a trei categorii de descendenți: 25% vor fi fenotipic și genotipic normali, 50% vor fi heterozigoți (purtători sănătoși pentru tara respectivă) și 25% vor fi bolnavi (afectați fenotipic și genotipic) (fig. 1.10). Deci în ceea ce privește genotipul, raportul mendelian la descendenți este de 1:2:1 (un normal, doi purtători și un afectat genetic) iar fenotipic raportul este 3:1 (trei sănătoși la un bolnav).

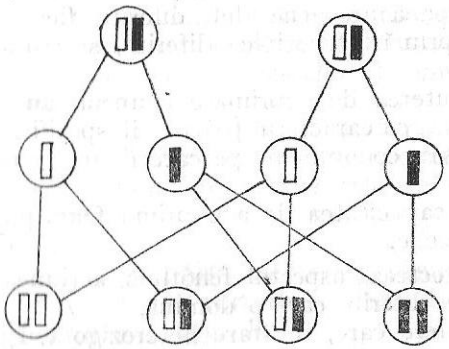


Fig. 1.10. — Transmiterea autosomal recesivă.

Riscul prospectiv este același pentru fiecare naștere. Din căsătoria a doi homozigoți vor descinde numai bolnavi (de exemplu surdomutitatea ereditară).

Bolile autosomal recesive se manifestă precoce, diagnosticul fiind pus în copilărie. Întrucît există riscul ca numai unul din patru copii să fie afectat, se poate întîmpla ca în unele familii boala să nu apară, în special în acelea cu număr mic de copii. Alterarea biochimică care stă la baza

bolilor autosomal recesive poate interesa toate tipurile de proteine (de structură, reglatoare, enzime).

Dacă frecvența bolii este cunoscută în populație se poate calcula frecvența stării de purtător, după formula Hardy Weinberg:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

în care: p^2 = frecvența bolii autosomal recesive în populație (frecvența stării de homozigot pentru gena patologică respectivă); q^2 = frecvența indivizilor sănătoși, genotipic și fenotipic, luînd în considerare boala respectivă; 2 pq = frecvența indivizilor sănătoși, dar purtători ai genei mutante. Luînd exemplul mucoviscidozei care are o frecvență de 1/2 500, se poate calcula frecvența stării de purtători: $p^2 = \frac{1}{2\,500}$; $p = \frac{1}{50}$

$$q = 1 - \frac{1}{50} = \frac{49}{50};\ 2pq = 2\frac{49}{50}\cdot\frac{1}{50} = 3{,}92\%.\ \text{sau} \simeq \frac{1}{25}$$

Este probabil ca fiecare om să aibă gene recesive. Întrucît ele nu pot fi, în general, testate prin metode de laborator, adultul află de existența unei gene recesive din genomul său, după nașterea unui copil homozigot.

● *Caracterele eredității autosomal recesive:*

a) părinții sînt normali la examenul clinic;

b) interesează în mod egal ambele sexe;

c) este un mod de transmitere rar întîlnit, dacă tara genetică nu este răspîndită în populație;

d) nu se constată transmitere directă părinte-copil (părintele fiind heterozigot nu manifestă boala);

e) detectarea tarei genetice se poate face în unele cazuri prin metode biochimice (majoritatea bolilor moleculare avînd un mod de transmitere autosomal recesiv), dacă boala nu s-a produs printr-o mutație spontană *(de novo)*.

Se cunosc peste 800 de boli transmise prin acest mecanism. Printre acestea se enumeră: *talasemia majoră, glicogenozele, galactozemia, fenilcetonuria, mucoviscidoza, alcaptonuria, hipofosfatazia, boala Niemann-Pick, boala Wilson, idiotia amaurotică Tay-Sachs, boala Morquio, gargoilismul, atrofia musculară progresivă (Werding-Hoffmann) condrodistrofia osificantă congenitală, displazia condroectodermală, sindromul adrenogenital, xeroderma pigmentosum, epidermoliza buloasă, ataxia spinocerebeloasă Friedreich, paralizia spastică ereditară, cretinismul familial cu gușă, boala Pompe, sindromul Kartagener.*

1.2.7.1.2. Transmiterea autosomal dominantă

Individul afectat moștenește o genă anormală (alelă mutantă) de la unul din părinți, care este și el afectat. Alela pereche de pe cromosomul mut omolog este normală. Deși heterozigot (doză simplă) individul manifestă boala, gena anormală comportîndu-se cu caracter dominant. Ajuns la vîrsta de procreere bolnavul va forma două tipuri de gameți: unul purtător al alelei mutante (gena patologică) și unul purtător al alelei normale (gena normală). Gena responsabilă pentru anomalia autosomal dominantă este localizată pe unul din cei 22 autosomi.

Împerecherea cu un individ sănătos determină apariția de descendenți în proporție de 50% normali și 50% bolnavi (fig. 1.11).

Din împerecherea a doi heterozigoți afectați rezultă 75% bolnavi (25% homozigoți și 50% heterozigoți) și 25% sănătoși (homozigoți normali).

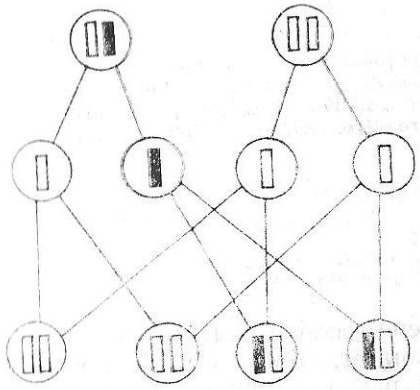


Fig. 1.11. — Transmiterea autosomal dominantă.

La rîndul lor descendenții normali, neavînd tara genetică nu vor mai transmite boala.

Cele mai multe anomalii dominante prezintă două caracteristici neîntîlnite în sindroamele recesive: a) *vîrsta tardivă a debutului, uneori chiar la adult, ca în distrofia miotonică, cardiomiopatia obstructivă; b) variabilitatea exprimării genetice la mai mulți membri dintr-o familie.* De exemplu, în sindromul Holt-Oram, produs la mai mulți membri dintr-o familie, anomalia genetică se poate manifesta prin defect septal atrial și anomalii scheletice la extremitățile superioare, sau numai prin defect septal atrial, sau numai cu anomalii scheletice. Această diversitate de manifestări clinice creează dificultăți de încadrare în aceeași maladie.

Deoarece mutația dominantă determină boala în stare de heterozigot (cînd deficitul funcției genetice este de 50%) se consideră că anomaliile interesează două clase de proteine: a) proteine care reglează căile metabolice, legate de receptorii de membrană; b) proteinele structurale cu rol chiar în formarea țesuturilor, cum sînt cele interesate în formarea țesutului conjunctiv.

În orice boală autosomal dominantă, o anumită proporție de indivizi bolnavi datorează anomalia unei neomutații *(de novo)*, părinții lor fiind clinic normali. În acondroplazie, 80% din cazuri sînt prin mutații noi. Proporția pacienților cu anomalii dominante *de novo* este invers proporțională cu efectele bolii asupra condiției biologice de reproducere. De exemplu, în sindromul Marfan proporția cazurilor determinate prin mutație genetică nouă este de aproximativ 15%. Condiția biologică de a ajunge la vîrsta de adult și a avea descendenți este redusă la aproximativ 85% față de normali, prin anomalia cardiacă.

● *Caracterele eredității autosomal dominante*

a) afectează în mod egal ambele sexe;

b) detectarea bolilor se face ușor, după anomaliile fenotipice distincte, prezentate de heterozigoți;

c) anomalia poate fi detectată la toate generațiile precedente, transmiterea trăsăturii patologice făcîndu-se direct de la părinte la copil (model cu dispoziție pe verticală), cu excepția cazurilor în care mutațiile genetice sînt noi *(de novo)*;

d) copiii normali ai unui individ bolnav, vor avea numai urmași sănătoși;

e) o trăsătură genetică dominantă poate „sări" o generație (cazuri de excepție) în două situații:

α) *prin expresivitatea redusă a genei*, cînd boala se exprimă într-o formă ușoară, sau chiar necevidentă, putînd fi depistată doar prin metode biochimice (ca în unele forme de anemie hemolitică);

β) *prin penetrație*[1] *redusă a genei*, cînd gena anormală nu are nici o expresie detectabilă (chimic sau biologic).

Printre cele aproximativ 1 000 boli ereditare cu transmitere autosomal dominantă se înscriu: *siclemia, sferocitoza, eliptocitoza, talasemia minoră, boala renală polichistică, nefrita ereditară cu surditate, polipoza familială multiplă, acondroplazia, osteogeneza imperfectă, distrofia musculară (facioscapulo-humerală), miopia congenitală, miotonia distrofică, aniridia, orbirea de noapte, sindromul Marfan, boala exostozantă, hiperelastoza pielii, keratoza foliculară, scleroza tuberoasă, telangiectazia hemoragică, diabetul insipid, sindromul Holt Oram, sindromul Noonan, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă.*

1.2.7.1.3. Transmiterea recesivă legată de cromosomul X

Riscul și severitatea bolilor legate de cromosomul X sînt diferite la bărbat și femeie. Femeia avînd doi cromosomi X poate prezenta atît starea de heterozigot cît și cea de homozigot pentru gena mutantă. Cînd are o singură genă mutantă, funcțiile ei sînt compensate de gena alelă de pe cromosomul omolog. De aceea femeia nu manifestă boala (vezi mai jos), dar o transmite, fiind purtătoarea anomaliei genetice.

Prin împerecherea unei femei heterozigote cu un individ sănătos, 50% din descendenții masculini vor prezenta boala, prin moștenirea cromosomului X purtător al anomaliei și 50% vor fi sănătoși. Fetele vor fi toate sănătoase, dar jumătate din ele vor fi purtătoare ale genei marcate (fig. 1.12).

Dacă o femeie heterozigotă (prin existența unei gene recesive mutante pe unul din cromosomii X) se împerechează cu un partener bolnav (caz de consangvinitate) toate fetele vor moșteni tara genetică (50% bolnave și 50% purtătoare heterozigote) și 50% din băieți vor fi bolnavi. Situația extrem de rară, a femeilor homozigote, cu doză dublă prin interesarea ambilor cromosomi X, a fost denumită de Polani *exceptional females.*

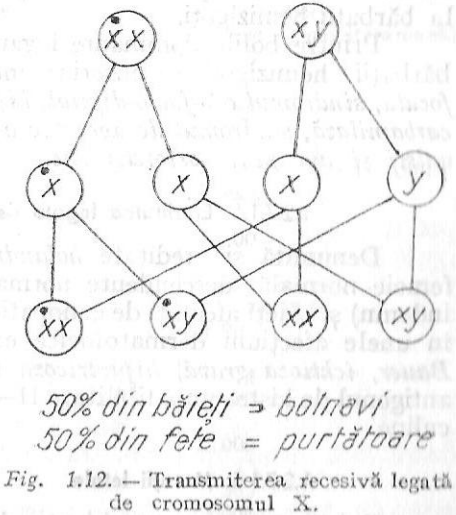


Fig. 1.12. — Transmiterea recesivă legată de cromosomul X.

La sexul bărbătesc, o genă anormală recesivă situată pe cromosomul X determină întotdeauna apariția bolii, cromosomul Y neavînd gene corespunzătoare cromosomului X. Din împerecherea cu o parteneră sănătoasă vor

[1] Se consideră „penetranța" ca fiind frecvența procentuală cu care o genă dominantă se manifestă la heterozigoți.

rezulta fete purtătoare ale tarei legată de cromosomul X, provenit de la tată și băieți sănătoși (cromosomul X normal moștenit de la mamă și cromosomul Y de la tată).

Printre bolile ereditare cu transmitere recesivă legată de cromosomul X (peste 150) se întîlnesc: *hemofilia tip A și B, mucopolizaharidoza tip II (Hunter), distrofia musculară progresivă tip Duchenne, orbirea la culori, deficitul de G_6PD, daltonismul.*

● *Caracterele eredității recesive legate de cromosomul X*

— Pentru trăsătura recesivă legată de cromosomul X boala se manifestă numai la sexul masculin. Modul de transmitere este oblic, boala prezentă la un individ masculin se constată și la fratele mamei bolnavului (relația unchi-nepot).

— Un individ de sex masculin nu transmite boala fiilor săi, iar fiicele sale sînt purtătoare ale genei anormale.

— Femeile sînt purtătoare și transmit genopatia descendenților.

— O femeie poate manifesta boala excepțional de rar: cînd rezultă din împerecherea unei purtătoare cu un bolnav, și cînd cromosomul X normal este genetic inactivat, formînd corpusculul Barr, singurul cromosom activ fiind cel cu anomalie genetică (ipoteza Lyon).

1.2.7.1.4. Ereditatea dominantă legată de cromosomul X

Gena anormală situată pe cromosomul X se comportă cu caracter dominant. Bărbatul cu această tară va avea prin împerecherea cu o femeie sănătoasă, băieți sănătoși (X matern indemn și Y patern) și fete bolnave (X matern indemn și X patern anormal, cu caracter dominant). În acest tip de ereditate femeile sînt afectate de două ori mai frecvent decît bărbații. O femeie afectată transmite boala la jumătate din fiicele ei și la jumătate din fiii ei. Manifestările fenotipice sînt mai puțin severe la femeile heterozigote decît la bărbații hemizigoți.

Printre bolile dominante legate de cromosomul X, cu efecte letale la bărbații hemizigoți se înscriu: *incontinentia pigmenti, hipoplazia dermală focală, sindromul oro-facio-digital, hiperamoniemia prin deficit de ornitin transcarbamilază, sindromul de agenezie a corpului calos cu spasmul flexorilor, convulsii și anomalii corioretiniene.*

1.2.7.1.5. Ereditatea legată de cromosomul Y

Denumită și ereditate *holandrică*, determină, prin împerechere cu o femeie normală, descendente normale (au moștenit cromosomul X patern, indemn) și băieți afectați de genopatie. Acest mod de transmitere a fost descris în unele afecțiuni dermatologice excepționale: *Keratoza palmoplantară tip Bauer, ichtioza gravă, hipertricoza urechilor.* Pe cromosomul Y este situat antigenul de histocompatibilitate H—Y, cu rol în diferențierea gonadei masculine.

1.2.7.1.6. Mutații letale

Există gene, sau combinații de gene, denumite letale, care determină apariția unor anomalii incompatibile cu viața în formele homozigote. De cele mai multe ori moartea se produce în uter. Formele heterozigote ale acestor

anomalii pot avea o traducere clinică nesemnificativă, compatibilă cu viața. Un exemplu îl constituie *brahifalangia*, care în forma heterozigotă determină scurtarea celei de a doua falange a indexului și halucelui și în forma homozigotă produce anomalii incompatibile cu viața. De asemenea *ichtioza congenitală*, incompatibilă cu viața la homozigoți este inaparentă la heterozigoți. Mutațiile letale ar explica mortalitatea diferită la băieți (mai crescută) față de fete la vîrsta de 0 — 1 an (tabelul 1.1).

Tabelul 1.1.

Incidența bolilor determinate de o singură genă mutantă (Nelson, 1983)

Boala genetică	Frecvența heterozigoților	Nr. de indivizi afectați la 1 milion de nașteri
1	2	3
Autosomal recesiv		
Sindromul adrenogenital		15
Albinism, tirozinază negativ		25
Albinism, tirozinază pozitiv		25
Deficit $alfa_1$-antitripsină,		
tip SZ Pi		240
ZZ		600
Fibroza chistică	4% (US Albi)	270 (Albi)
Galactozemia		25
Hemoglobina		
S-S *(sickle cell anemia)*	8% (U.S. negri)	1 600 (US negri)
S-C	3% (U.S. negri) au Hb A-C	1 200 (US negri)
S — βtalasemia	1%(U.S. negri)	100 (US negri)
talasemia	pînă la 16% din italieni	400 (US cetățeni de origine mediteraniană)
Leucodistrofie metacromatică		25
Sindrom Hurler deficit de alfa-iduroniidază		25
Sindrom Sanfilippo		20
Fenilcetonuria		70 (albi)
Maladia Tay-Sachs	3%	400 (US Evrei Ashkenazi)
Autosomal dominant		
Acondroplazia		100
Acrocefalosindactilie (sindrom Apert)		6
Aniridia		5 — 10
Dentinogenesis imperfecta		8 000
Distrofia musculară fascioscapulohumerală		4
Coreea Huntington		50
Hiperlipoproteinemia, tip II (hipercolesterolemia familială)		10 000
Sindromul Marfan		15
Neurofibromatoza		303
Rinichi polichistic (toate tipurile)		4 000
Retinoblastom		50
Nanism tanatoforic		15
Scleroza tuberoasă		10

continuare tab. 1.2.

Boala genetică	Frecvența heterozigoților	Nr. de indivizi afectați la 1 milion de nașteri
1	2	3
Sindromul Waardenburg		250
Boli recesive X linkate		
Agammaglobulinemia Bruton		10—15
Albinism ocular		10—15
Amelogenesis imperfecta		10
Boala Fabry		2—5
Orbirea la culori (Blindness) (deutan)		6% la bărbați
protan		2% ” ”
Diabetul insipid nefrogen		0,1
Deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (tipul african sau varianta A minus)	24% femei americane negre	10—14% americani negri
Boala granulomatoasă cronică		1—5
Distrofia musculară Duchenne		200—220
Deficitul de factor VIII (hemofilia A)		100—120
Deficitul de factor IX (hemofilia B) (Boala Christmas)		20—30
Sindromul Hunter		20
Ichtioza		200
Retinita pigmentosa		1—5

1.2.7.2. EREDITATEA POLIGENICĂ ȘI MULTIFACTORIALĂ

Caracterele ereditare moștenite de către un individ pot fi determinate de o singură genă (ca în modelul transmiterii ereditare de tip mendelian) sau de acțiunea combinată a mai multor gene (ereditate poligenică).

Asocierea sau disocierea genelor implicate în determinarea unei trăsături este dictată de legile hazardului. În cazul asocierilor, modelul mendelian de transmitere este foarte greu de recunoscut. Uneori, factori genetici diferiți pot avea aceeași exprimare fenotipică. Astfel, unele polimalformații pot fi consecința unei aberații cromosomale *de novo* unei mutații genetice (genă dominantă pleiotropă fetală) sau unei embriopatii de cauză necunoscută.

Cînd un caracter anormal este sub dependența mai multor gene mutagene și cînd contribuția lor este diferită în raport cu variabilitatea totală a caracterului respectiv, distribuția eredității transmise se face după o curbă Gauss. Numărul genelor implicate nu este cunoscut. În general este vorba de „gene minore” care în mod individual nu sînt capabile să exprime condiția patologică.

În ereditatea poligenică exprimarea mutației genetice este favorizată de anumiți factori din mediul exterior, care scad „pragul de risc” al individului pentru manifestarea respectivă. Factorii de risc care acționează alături de gene sînt variațiile sezoniere, condițiile geografice, socio-economice, factori intrauterini, unele particularități care țin de rasă. În acest caz se vorbește de o ereditate *multifactorială*, care are o componentă poligenică și o componentă de mediu înconjurător (fig. 1.13). Din această categorie fac parte un număr important de afecțiuni, multe cu caracter malformant: *despicătura de buză, despicătura palatului, stenoza congenitală de pilor, luxația congenitală de șold, schizofrenia, unele hiperlipidemii, unele malformații congenitale de cord și ale sistemului nervos central.*

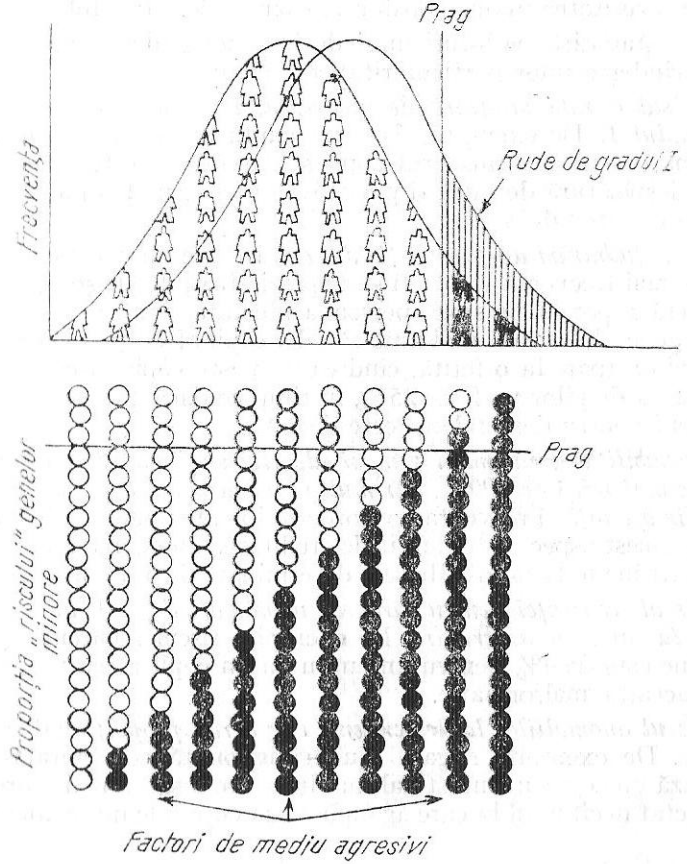


Fig. 1.13. — Modelul etiologiei multifactoriale (E. Czeizel, 1977). Susceptibilitatea totală pentru o anomalie specifică are o distribuție normală, în funcție de numărul genelor cu „risc” minor în cadrul unui sistem poligenic. Anomalia se manifestă cînd proporția genelor cu risc minor depășește un anumit prag. Manifestarea acestor sisteme poligenice urmează o lege ancestrală a eredității; astfel, datorită diviziunii reducționale în gametogeneză, proporția acestor gene se înjumătățește cu fiecare generație.

Pentru ca în aceeași familie să apară un caz nou similar, el trebuie să moștenească aceeași combinație de gene, sau una foarte asemănătoare. Rudele de gradul întîi (frați, copii) au riscul cel mai crescut, ei avînd jumătate din genele comune. Rudele de gradul al doilea (unchi, mătuși, bunici) conțin aproximativ o pătrime din genele comune sau $(1/2)^2$, iar rudele de gradul al treilea (veri), numai o optime, sau $(1/2)^3$. Cu cît gradul de rudenie devine mai

îndepărtat, probabilitatea ca individul să moștenească aceeași combinație de gene este mai mică. Deoarece numărul genelor responsabile de caracterele poligenice este necunoscut, nu se poate calcula cu precizie riscul recurenței în familie. Se apreciază un risc empiric, de 5 — 10% la rudele de gradul întîi. Riscul recurenței caracterelor multifactoriale variază de la familie la familie, fiind influențat direct proporțional de numărul persoanelor deja afectate în familie și de severitatea manifestărilor la cazul index (tabelul 1.2).

Analiza statistică pe loturi mari de boli poligenice și multifactoriale a permis desprinderea unor particularități de grup:

— *Există o rată similară de recurență, în medie de 2 — 10%, pentru rudele de gradul 1.* De exemplu, dacă un cuplu are un copil cu despicătură labio-palatină, riscul ca următorul copil să fie afectat este de 4%. Dacă un părinte are despicătură de buză și palat, șansa ca primul copil să aibă aceeași malformație este tot de 4 %.

— *Unele tulburări au predilecție de sex.* De exemplu stenoza hipertrofică de pilor este mai frecventă la băieți și displazia luxantă de șold, la fete. Dacă nu se respectă raportul pe sexe, persoana afectată fiind de sexul mai puțin interesat în general, ea va fi mai aptă să aibă copii afectați. De exemplu, dacă stenoza de pilor apare la o fetiță, cînd ea va naște copii, riscul de a avea un copil cu stenoză de pilor va fi de 25%, în timp ce dacă tatăl a avut o stenoză de pilor riscul pentru descendenți este de 4 %.

— *Probabilitatea ca ambii gemeni identici să fie afectați cu aceeași malformație este mai mică de 100%, dar mult mai mare decît șansa ca gemenii neidentici să fie afectați.* Frecvența concordanței pentru gemenii identici este de 21 — 63 %. Acest aspect este diferit de ereditatea mendeliană în care gemenii identici împart în mod egal o tulburare determinată de o singură genă mutantă.

— *Riscul recurenței pentru sarcinile următoare depinde de cum s-a manifestat riscul la sarcinile anterioare.* De exemplu, riscul recurenței despicăturii labio-palatine este de 4% pentru un cuplu cu un copil afectat și de 9% după 2 copii cu această malformație.

— *Riscul anomaliilor la descendenți este direct proporțional cu severitatea malformației.* De exemplu, sugarul cu aganglionoză congenitală intestinală care afectează un segment intestinal mai lung are o șansă mai mare de a avea un frate afectat decît unul la care aganglionoza cuprinde un segment intestinal mai scurt.

1.2.8. EREDITATEA ȘI SISTEMUL HLA

Înțelegerea eredității multifactoriale a fost ușurată de demonstrarea faptului că cel puțin o treime din locii genelor adăpostesc alele diferite, variabile în funcție de individ. Există astfel numeroase grade de variante ale genelor normale, ca cele care exprimă grupele sanguine. La sistemul A, B, O, AB, descoperit de Landsteiner în 1900, care a permis clasificarea indivizilor în 4 grupe, s-a adăugat descoperirea de noi sisteme de grupe sangvine: MN, P, Rhesus (1939). Între 1940 și 1970 s-a demonstrat că eritrocitul posedă pe suprafața sa *factori antigenici* de grup, care cresc cu numărul sistemelor de grup sangvin. S-au descoperit grupele serice Hp, Gm, Gc, complementul, apoi factori specifici în enzimele eritrocitare și plasmă. Aceste elemente au

Tabelul 1.2

Boli genetice atribuite eredității multifactoriale (Nelson, 1983)

Anomalia	Rasa	Prevalența în populația generală (%)	Riscul recurenței printre membrii unei familii cu un individ afectat (%)		
			Frați	Descendenți	Gemeni identici
Malformații					
Defecte cardiace :					
Defect septal ventricular		0,23	4,4	3,7	
Defect septal atrial		0,1 (1/1 000)	3,3	3,5 (părinți)	
Persistența canal arterial		0,05	1,4	2,8	
Tetrada Fallot		0,03	1	1,6	
Cheilopalatoschisis	A	0,13 (1/750)	3,9	3,5	31
	N	0,04			
	Navajos	0,2			
	Japan	0,16			
Palatoschisis	A	0,05 (1/2 000)	3	6,2	40
	N	0,04			
	Navajos	0,03			
Displazia luxantă de șold		0,07 (1/1 400)	4,3		35
Boala Hirschsprung		0,02 (1/5 000)	3,8*; 12,5+		
Hipospadias	A	0,8 (1/120)	7	6 (tați)	
	N	0,2 (1/500)			
Boala Legg Perthes		0,07 (Canada)	3,7*; 4,3+		
Meningomielocel	A	0,4 (1/330) (Londra)	4,4	3	21
Anencefalia		0,14 (1/7000) (Boston)	1—2		
Encefalocel	Evrei	0,08			
	N	0,07			
	Portoricani	0,2			
Stenoza pilorică		0,02 (1/500) (Londra)	3,2*; 6,5+	+; 25,4+; 4,2§	22
Alte boli					
Spondilită anchilozantă			7,0*; 2,0+		
Boala atopică		2—3	5,8		24
Psoriasis		1—2	7,8		63
Schizofrenia		1—3	6—12		40

* Dacă fratele este afectat
\+ Dacă sora este afectată
+ Dacă mama este afectată
§ Dacă tatăl este afectat
A = albă
N = neagră

determinat ramificarea clasificării indivizilor, astfel că, prin aplicarea tuturor sistemelor de diferențiere, fiecare individ are propriul grup sanguin, propria carte de identitate biologică.

Curînd după aceste descoperiri s-a observat o corelație între anumite grupe sangvine și apariția unor boli (de exemplu, excesul de grupă sangvină A

în categoria bolnavilor cu tumori maligne). Descoperirea unor asociații similare a condus la conceptul de *susceptibilitate* față de anumite boli. Aceste boli nu au o origine ereditară dar implică un coeficient genetic. Substratul acestei susceptibilități, numită altă dată „teren", a fost cunoscut prin studiul antigenității celulelor.

După 1950, Jean Dausset și apoi alți biologi au demonstrat existența diferențelor de membrană celulară, particulare pentru fiecare individ și faptul că un caracter dat este același, pentru un subiect, pe toate celulele sale. Aceste elemente biologic discriminatorii pentru indivizii unei specii au fost numite *antigene de histocompatibilitate sau HLA (Human Leucocyte Antigens)*, antigeni leucocitari umani (fiind ușor detectabili pe leucocite). Această particularitate biologică explică de ce transfuziile de sînge sînt greu de efectuat de la un individ la altul, în special transfuziile de leucocite și trombocite și explică fenomenul de respingere a grefelor de organe, prin reacții imune de apărare. Singura grefă tolerată este fătul uman care genetic și biologic reprezintă un organ străin mamei (jumătate din gene provin de la tată). Acest fenomen unic este neexplicat dar se știe că aproximativ 50% din femeile care au născut trei copii sînt imunizate la antigenele HLA ale fetilor purtați.

Dacă pe plan fiziologic sistemul HLA asigură, prin heterogenitate, identitatea individuală, pe plan patologic s-a constatat că unele tipuri de HLA sînt predispozante pentru anumite boli. Implicația genetică este dată de faptul că sistemul sau complexul major al histocompatibilității (CHM) este controlat de un grup de gene situat pe cromosomul 6. Grupul de gene este situat pe 4 loci — A, B, C și D, comportînd fiecare numeroase alele. Aceste gene codifică două clase de glicoproteine de suprafața celulară și pentru o clasă de proteine din sistemul complementului: a) genele de clasa I, care definesc antigenii serologici determinați de transplantul de organe sau țesuturi; b) genele de clasa a II-a, care codifică pentru antigenii de suprafață celulară implicați în reglarea imunității; c) genele de clasa a III-a care includ trei proteine ale sistemului complementului: factorul B, implicat în calea alternă a activării complementului; factorul C_4 și factorul C_2 care intervin în calea clasică de activare a complementului. Genele care codifică pentru CMH se moștenesc ca o unitate (complotip) (Whitehead A. S., 1984).

Se apreciază că există un număr de cîteva mii de gene care specifică pentru antigenii prezenți la suprafața reticulocitelor, hematiilor, trombocitelor, leucocitelor și celulelor tisulare. Modalitățile de exprimare rezultate din multiplele posibilități de combinare antigenică, aflate sub controlul celor 4 loci, determină peste un miliard de variante antigenice la suprafața celulelor nucleate, explicînd imposibilitatea identității celulare între indivizi (cu excepția gemenilor monozigoți).

O descoperire importantă a ultimelor două decenii a fost faptul că moștenirea unor anumite alele din sistemul HLA predispune la anumite boli. Astfel, bolnavii cu spondilită anchilozantă prezintă antigenul B_{27} într-o proporție de 85—95%, față de 10% în populația generală. În diabetul cu debut juvenil, insulino-dependent se asociază antigenul DRw3, iar în boala Basedow, antigenul Dw 3 (tabelul 1.3).

Se cunosc două tipuri principale de relații între sistemul HLA și stările patologice: — legăturile genetice și — asociațiile genetice.

Tabelul 1.3

HLA și boli asociate (Degos L., 1982)

Boli	HLA	Frecvența (%)		Risc relativ
		Bolnavi	Martori	
Maladia Hodgkin	Aa	40	32	1,4
Hemocromatoză idiopatică	A3	76	28,2	8,2
	B 14	16	3,8	4,7
Maladia Behcet	B 5	41	10,1	6,3
Hiperplazia congenitală de suprarenale	B 47	9	6	15,4
Spondilita anchilozantă	B 27	90	9,4	87,4
Sindromul Reiter	B 27	79	9,4	37
Uveita anterioară acută	B 27	52	9,4	10,4
Tiroidita subacută	B 35	70	84,6	16,2
Psoriazis vulgaris	Cw 6	87	33,1	13,3
Dermatita herpetiformă	D/DR 3	85	26,3	15,4
Maladia celiacă	D/DR 3	79	26,4	10,8
Sindromul Sjögren	D/DR 3	78	26,3	9,7
Maladia Addison	D/DR 3	69	26,3	6,3
Maladia Basedow	D/DR 3	57	26,3	3,7
Diabet insulinodependent	D/DR 3	56	28,2	3,3
	D/DR 4	75	32,2	6,4
	D/DR 2	10	30,5	2
Miastenia	D/DR 3	50	28,2	2,5
	B 8	47	24,6	2,7
Lupus eritematos diseminat	D/DR 3	70	28,2	5,8
Glomerulonefrită extramembranoasă	D/DR 3	75	20	12
Scleroza în plăci	D/DR 2	59	25,8	4,1
Nevrita optică	D/DR 2	46	25,8	2,4
Deficit în C_2	D/DR 2			
	B 18			
Sindromul Goodpasture	D/DR 2	88	32	15,9
Reumatismul poliartricular	D/DR 4	50	19,2	4,2
Pemphigus (evrei)	D/DR 4	87	32,1	14,4
Maladia Berger	D/DR 4	49	19,5	4
Lupus eritematos la hidralazină	D/DR 4	73	32,7	5,6
Maladia Hashimoto	D/DR 5	19	6,9	3,2
Anemie pernicioasă	D/DR 5	25	5,8	5,4
Reumatism juvenil				
— pauciarticular	D/DR 5	50	16,2	5,2
— poliarticular	D/DRw 8	23	7,5	3,6

Legăturile genetice. Cînd genele mutante sînt situate foarte aproape de sistemul HLA, pe cromosomul 6, legătura dintre genă și HLA provoacă o transmitere simultană a ambelor. Este cazul unor stări patologice ca deficitul de 21 hidroxilază, deficitul de C_4, hemocromatoza idiopatică. Cînd boala este cunoscută și grupul HLA determinat se poate prevedea recurența bolii în familie prin determinarea antigenului HLA la făt, situație ce poate îmbrăca un aspect preventiv. În cazul hemocromatozei, determinarea precoce a grupului HLA la vîrstă tînără, pornind de la existența unui membru bolnav în familie cu HLA cunoscut, conduce la depistarea precoce a bolii și la prevenirea complicațiilor prin sîngerări repetate (aspect terapeutic).

Cînd între grupul HLA și gena mutantă există legături laxe ce permit recombinări de gene, transmiterea simultană nu este absolută. În aceste cazuri nu se poate face o previziune de probabilitate a bolilor.

Asociații genetice. Frecvența unui grup HLA poate fi net crescută într-o populație bolnavă în raport cu o populație martor. Se poate presupune că există o genă de susceptibilitate crescută la boala respectivă, legată de o genă a sistemului HLA, cum se întîmplă în spondilita anchilozantă în care se întîlnește frecvent antigenul B 27. Această genă nu acționează singură, pentru că nu există transmitere familială. În plus, nu toți indivizii cu HLA-B 27 fac spondilita anchilozantă. Se presupune deci că pe lîngă gena de susceptibilitate acționează și alți factori în producerea bolii (factori de mediu sau alți factori genetici). De exemplu, în producerea lupusului eritematos indus de hidralazină este necesară asocierea a 4 factori: ingestia de hidralazină, sexul feminin, o genă care exprimă o acetilare lentă a hidralazinei și HLA-DR 4. În spondilita anchilozantă: HLA-B 27, sexul masculin, o infecție cu Salmonella sau Shigella. În diabetul juvenil, o asociere a HLA DR 3 și DR 4 cu o tendință la autoimunitate (anticorpi antiinsule Langerhans) și o infecție cu Coxsackie (L. Degos, 1982).

Descoperirea sistemului HLA a adus lămuriri privitoare la distribuția geografică a bolii, legată de răspîndirea unor tipuri de antigen, a deschis drumuri noi în genetica medicală și a permis înțelegerea interacțiunii ereditate-mediu.

1.2.9. GEMELALOGIA ÎN INTERACȚIUNEA EREDITATE-MEDIU

Studiul geneticii prin intermediul comportamentului gemenilor monoși dizigoți a scos la iveală unele aspecte interesante în geneza caracterelor normale și patologice. S-au putut stabili următoarele relații:

— un caracter condiționat genetic este prezent la toți gemenii monozigoți și rar întîlnit la gemenii dizigoți (rolul factorului ereditar);

— un caracter condiționat multifactorial apare mai rar la monozigoți, în comparație cu gemenii dizigoți;

— dacă un caracter este condiționat nozologic (factori de mediu), el se va manifesta cu aceeași frecvență la gemenii mono- și dizigoți.

Dovada rolului eredității în dezvoltarea unor caractere cantitative (culoarea pielii, a irisului, înălțimea) a fost adusă și prin faptul că gemenii monozigoți au caractere identice în peste 89% din cazuri.

Prin studiul gemenilor s-a dovedit că ereditatea intervine în apariția malformațiilor comune (maladia luxantă a șoldului, picior strîmb congenital), la apariția psihozelor, a diabetului zaharat și a altor stări patologice.

Urmărirea gemenilor monozigoți care au crescut în condiții de mediu diferite a arătat că dezvoltarea parametrilor somatici (greutatea, înălțimea) și inteligența presupun un coeficient genetic important.

1.3. CROMOSOMII ȘI ANOMALIILE LOR

Cromosomii reprezintă structura nucleară a celulelor, constituită din ADN. Segmentele de ADN, sau genele, în număr de aproximativ 100 000 la specia umană, formează în ansamblul lor *genomul*. Acesta deține planurile

de structură ale tuturor proteinelor și enzimelor pe care le sintetizează ființa vie programînd astfel diferențele individuale transmisibile ale unei specii.

La om, ovulul fecundat și celulele somatice rezultate din mitozele succesive conțin 46 cromosomi sau două serii a 23 cromosomi (celule diploide). Din cei 46 cromosomi, 44 sînt autosomali (transmițători ai caracterelor genetice somatice) și 2 sînt sexuali (sau *gonosomi)*: XX pentru sexul feminin și XY pentru sexul masculin. Celulele somatice se înmulțesc prin diviziune *mitotică*, din care rezultă celule diploide cu 46 cromosomi sau $2n(2 \times 23)$ (fig. 1.14).

Celulele sexuale, spermatozoidul și ovulul (sau gameții) conțin numai cîte un set de 23 cromosomi (celule *haploide*), ele rezultînd din diviziunea reducțională sau *meiotică* a celulelor diploide ale gonadelor. În cursul acestui proces cromosomii omologi se lipesc în perechi, apoi se separă, fiecare cromosom dintr-o pereche mergînd către unul din cei doi poli ai celulei în diviziune. Fiecare celulă nouă va conține 23 cromosomi.

Din celula diploidă a gonadei feminine rezultă 2 celule haploide (cu cîte un set de 23 cromosomi) ambele avînd cîte 22 autosomi și cîte un gonosom X. Din celula diploidă a gonadei masculine rezultă 2 celule haploide cu cîte 23 cromosomi, una avînd un gonosom X și una un gonosom Y.

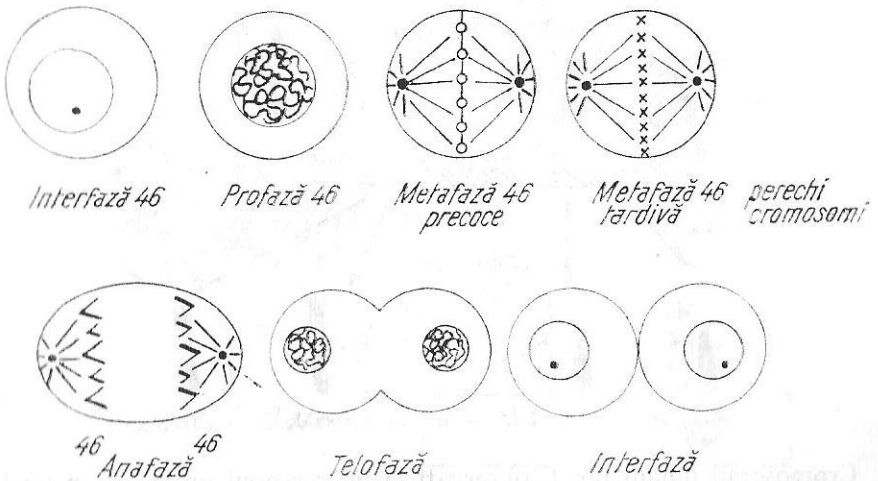


Fig. 1.14. — Mitoza normală. Interfaza: stare de repaus. Profaza: Condensarea cromatinei nucleare și aranjarea ei succesivă în cromosomi. *Metafaza;* perechile de cromosomi legate prin centromer se aranjează în centrul celulei în plan ecuatorial; se formează fusurile de diviziune formate din filamente ce leagă centromerele la cei doi poli ai celulei. *Anafaza:* centromerul se scindează; cromatidele migrează fiecare la cîte un pol al celulei, devenind cromosomi. *Telefaza;* terminarea migrării. Cromosomii celulelor fiice formează nuclei. Citoplasma se divide.

Separarea cromosomilor analogi în timpul diviziunii meiotice se face la întîmplare. Celulele rezultate (gameții haploizi) conțin astfel un amestec întîmplător de gene de origine maternă sau paternă, fenomen care constituie baza fizică a segregației genelor (fig. 1.15).

În momentul reproducerii sexuale, rezultă zigotul, din împerecherea gametului feminin (22 + X) cu gametul masculin, care determină și sexul produsului de concepție, după cum acesta din urmă participă la împerechere cu gametul 22 + X (sex feminin) sau 22 + Y (sex masculin).

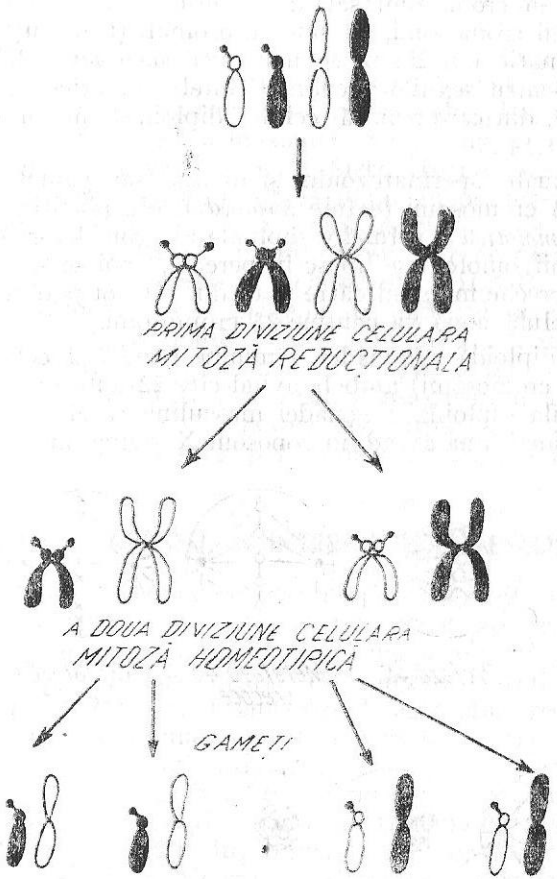


Fig. 1.15. — Meioză normală.

Cromosomii umani pot fi observați la microscopul optic, fie în nucleul celulei în repaus *(interfază)*, fie în timpul diviziunii celulare somatice *(mitoză)* sau germinale *(meioză)*.

1.3.1. STUDIUL CROMOSOMILOR ÎN INTERFAZĂ

Se poate realiza prin două metode:

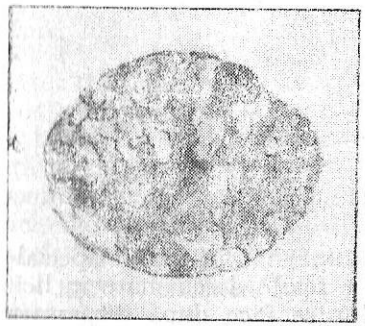
A. *Cercetarea corpusculilor Barr* în frotiul bucal, metodă care furnizează date asupra sexului individului. Barr și Bertram au demonstrat (1949) că în nucleii celulelor din mucoasa jugală de la femei, există un corpuscul cromatinian închis la culoare, ușor rotunjit, situat pe fața internă a membranei nucleare. Acest corpuscul reprezintă unul din

cei doi cromosomi X ai femeii care a fost inactivat, condensat, cu aspect heteropicnotic. Bărbații, având un singur cromosom X, nu prezintă celule cu corpusculul Barr.

Explicația fenomenului a fost dată prin ipoteza Lyon care postulează că în interfază numai un cromosom X este activ, celălalt se inactivează sub forma unui corpuscul nuclear. Selectarea cromosomului X care se inactivează la femeie se face în viața embrionară, este întîmplătoare (provenit de la mamă sau de la tată) și neidentică de la o celulă la alta. Prin activarea unui cromosom X la femeie se realizează un echilibru de doză a zestrei genetice între cromosomul X aparținînd unui individ mascul și cromosomul X al unei femei. Această ipoteză explică de ce este posibilă manifestarea unor boli legate de cromosomul X și la femei heterozigote *(deficitul de G_6-PD, hemofilia)*.

În funcție de tehnicile folosite, corpusculul Barr este prezent la sexul feminin într-o proporție de 15—90%. Există o corespondență strictă între numărul de corpusculi Barr și numărul de cromosomi X: numărul maxim de corpusculi este egal cu numărul de cromosomi X— 1.

În cazurile patologice cu gonosomopatii de tipul XXXY se vor găsi doi corpusculi Barr, pentru situația XO *(sindromul Turner)* — nici un corpuscul Barr (fig. 1.16).



Corpuscul Barr

Formula cromosomică	Numărul de corpuscul Barr
XY	
XX	
X	
XXY	
XYY	
XXX	

Numărul de corpuscul Barr = Numărul de cromosomi X - 1

Corespondența între cromosomul X și corpusculii Barr

Fig. 1.16. — Corpuscul Barr.

B. *Studiul cromosomului Y*. Cercetarea cromosomului Y se poate face cu ajutorul luminii fluorescente a nucleilor interfazici, după o prealabilă colorare cu chinacrin—muștar. Cu această metodă cromosomii Y apar ca niște corpusculi strălucitori.

1.3.2. STUDIUL CROMOSOMILOR ÎN TIMPUL MITOZEI (cariotipul)

Cromosomii pot fi bine studiați în timpul diviziunii celulelor mitotice, blocată în metafază, cu ajutorul colchicinei. Cariotipul se studiază pe culturi de limfocite sanguine, pe celule cutanate *(fibroblaști)*, a căror diviziune este stimulată cu phytohemaglutinină, iar în cazuri speciale, pe celulele măduvei (hemopatii) și pe celulele fetale descuamate în lichidul amniotic (eredopatii). Studiul cromosomilor se face după dispersarea lor în soluții hipotone.

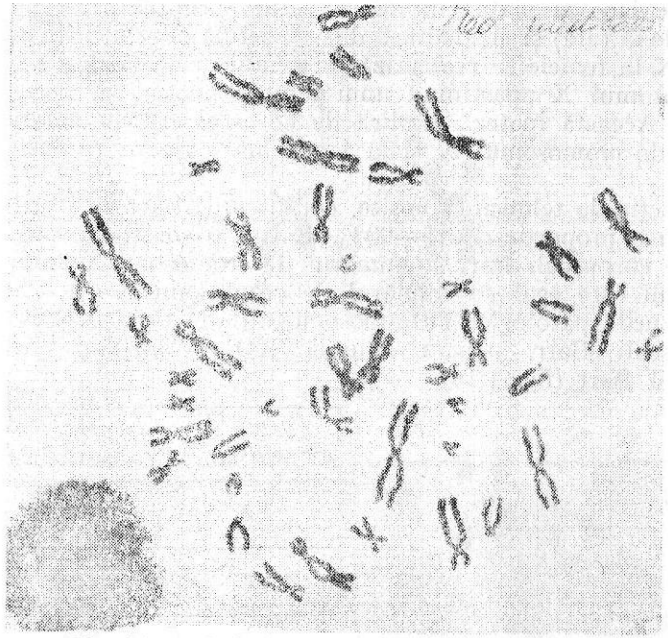


Fig. 1.17. — Cariotipare. Cromosomii în metafază.

Cariotiparea se face prin fotografierea, decuparea și aranjarea cromosomilor în perechi. Rezultatul cariotipului se dă după examinarea a 10—40 de celule pentru fiecare individ (fig. 1.17).

Studiul cromosomilor în timpul meiozei se poate practica, pînă în prezent, la sexul masculin, prin biopsie testiculară. Se pot pune în evidență unele anomalii cromosomale și, în caz de sterilitate, anomalii specifice.

1.3.2.1. CARIOTIPUL UMAN NORMAL

În stadiul de metafază cromosomii sînt clivați și constituiți din două *cromatide* (brațele cromosomului) reunite printr-o structură centrală, denumită *centromer*.

Centromerul este o strangulare sau o constricție primară, necolorabilă prin coloranții obișnuiți ai cromatinei. El servește la fixarea cromosomilor pe *fusul ecuatorial* în timpul diviziunii celulare. Poziția centromerului poate fi la egală distanță de capetele cromatidelor și atunci cromosomul este *mediocentric* sau *metacentric*. Cînd poziția lui este aproape terminală, cromosomul se numește *acrocentric*. În cazul inegalității brațelor, se notează brațul lung cu litera q și brațul scurt cu litera p *(petit)*.

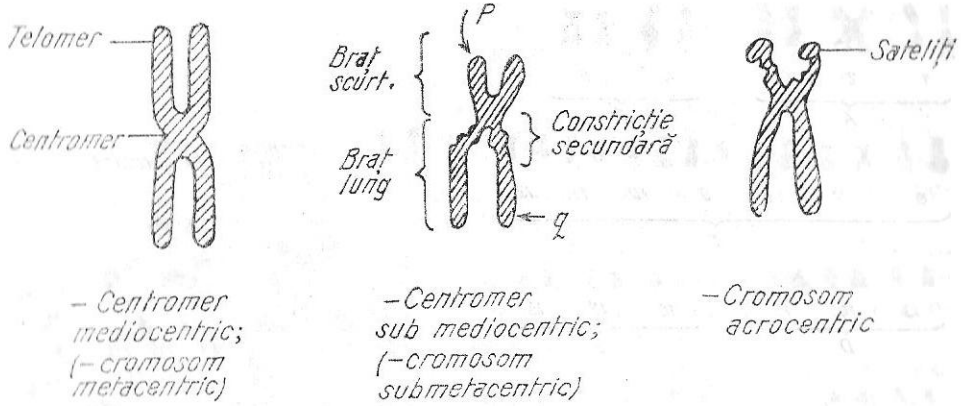


Fig. 1.18. — Cromosomi metafazici.

În funcție de poziția centromerului se poate calcula indicele centromeric, după formula: $\frac{p}{p+q}$

Extremitățile cromosomilor se numesc *telomeri* și au proprietăți de respingere.

Pe brațele cromosomilor mai pot fi observate strangulări, denumite constricții secundare.

Cromosomii acrocentrici prezintă, de obicei, la capătul scurt niște sfere mici, numite *sateliți*, atașați de cromosom printr-o constricție secundară. Sateliții au rol important în organizarea nucleolului (fig. 1.18).

1.3.2.1.1. Clasificare

După diferențele morfologice, cromosomii au fost clasificați, la mai multe conferințe internaționale (Denver, 1960; Londra, 1963; Cichago, 1966; Paris, 1971). Criteriile de clasificare au fost: a) *talia cromosomilor*, după care au fost împărțiți în perechi, numerotate în ordine descrescîndă, de la 1, perechea cea mai mare, pînă la 22, perechea cea mai mică; b) *indicele centromeric* (tabelul 1.4).

Gonosomii au păstrat denumirea de X și Y.

La clasificarea numerică s-a adăugat apoi și o clasificare literală care împarte cromosomii în 7 grupe, de la A la G (fig. 1.19).

Cromosomii markeri. Unii cromosomi prezintă unele variații morfologice fără semnificație patologică. Aceștia se numesc *cromosomi markeri* (însemnați) și se diferențiază ușor după unele semne ca: *talie diferită la aceeași pereche, polimorfism al brațelor mici și al sateliților, diferența de talie a cromosomului Y în raport cu rasa.* Aceste particularități morfologice se transmit după modelul autosomal dominant și pot servi la localizarea unor gene pe cromosomii respectivi. S-au descris și alte variante morfologice observate în cariotipul normal, cu coloratia convențională. Cele mai cunoscute

sînt: a) *elongația regiunii paracentromerice a brațului lung, la nr. 1, 9, 16;* b) *extinderea sau scurtarea brațului la perechea nr. 17.* Variații numerice au fost descrise la bătrîni, la care există tendința de pierdere a unui cromosom X la femeile peste 55 de ani și a cromosomului Y la bărbații peste 65 ani.

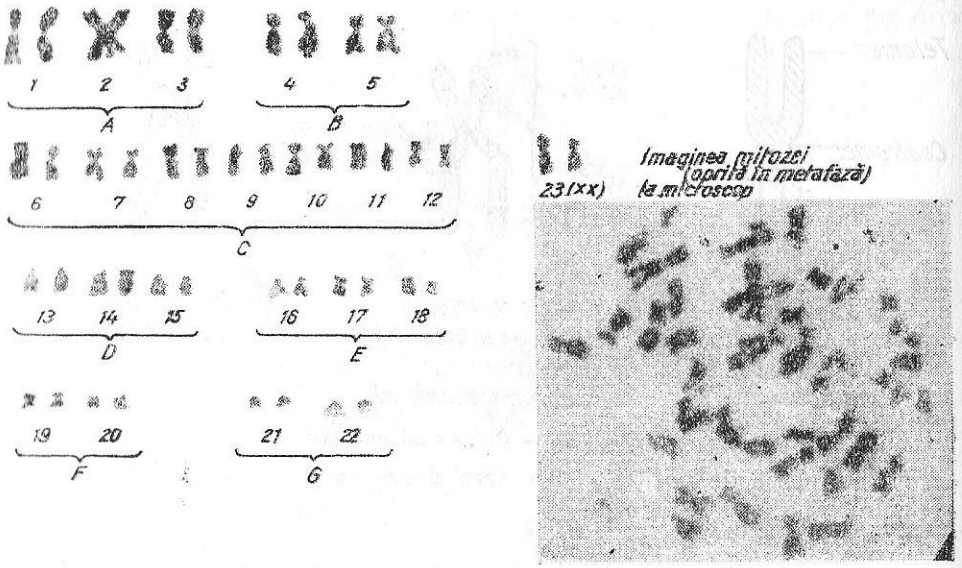


Fig. 1.19. — Cariotip normal: 46, XX.

Tabelul 1.4

Clasificarea cromosomilor

Grupa	Nr. perechilor de cromosomi	Caractere morfologice
A	1, 2, 3	cei mai mari: 1 și 3 sînt metacentrici
B	4, 5	submetacentrici
C	6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, X	metacentrici și submetacentrici
D	13, 14, 15	acrocentrici mari: pot avea sateliți
E	16, 17, 18	16-metacentric, 17, 18 submetacentrici
F	19, 20	metacentrici mici (aspect de literă X)
G	21, 22 Y	acrocentrici mici; pot avea sateliți cu excepția cromosomului Y, care este și puțin mai mare

1.3.2.1.2. Analiza citogenetică a cromosomilor

Structura cromosomilor poate fi analizată prin diferite metode. La început ea a fost studiată prin culoarea omogenă a cromosomilor, care nu permitea decît efectuarea indicelui centromeric și apoi prin autoradiografie cu timidină tritiată, bazată pe sinteza ADN în celulele vii, metodă prin care se puteau recunoaște unii cromosomi.

Începînd din 1970 s-au introdus tehnici noi care au permis indentificarea cromosomilor, anomaliile acestora și localizarea specifică a genelor pe cromosomi. Harta genetică cuprinde peste 350 gene a căror localizare și funcție sînt bine cunoscute.

În prezent se folosesc pentru analiza citogenetică a cromosomilor următoarele procedee:

A. *Tehnici de bandare a cromosomilor prin fluorescență.* a) *Metoda cu chinacrin-muștar,* inițiată de Caspersson în 1970, constă în colorarea lamelor cu chinacrin-muștar și observarea cromosomilor la lumina ultravioletă. Cromosomii sînt identificați, iar structural se constată prezența unor benzi mai mult sau mai puțin fluorescente (benzile Q), proprii fiecărui cromosom. Prin microdensitometrie se studiază densitatea la fluorescență, ceea ce permite o analiză mai minuțioasă, în special a cromosomului Y, care are o fluorescență deosebită.

b) *Metoda cu 5 bromodeoxiuridin și acridin-oranj.* Colorarea cu 5 bromodeoxiuridin face posibilă condensarea unor segmente cromosomice, în special a celor din grupele B, D și a cromosomului X. Colorarea cu acridin-oranj permite individualizarea cromosomilor X inactivi.

B. *Tehnici de colorare Giemsa.* Prin colorație Giemsa se diferențiază trei grupe de benzi: a) benzile C (centromerice), cu colorarea centromerilor și a constricțiilor secundare; b) benzile G, corespunzătoare benzilor Q la fluorescență; c) benzile R *(Reverse)* prin asocierea unor tehnici speciale care permit colorarea cromosomilor în benzi închise alternînd cu benzi deschise și marcarea evidentă a extremităților cromosomilor.

C. *Bandarea BUDR,* reprezintă incorporarea Budr-5 bromodioxiuridină în cultura de celule, urmată de colorarea cu Giemsa sau acridină oranj: se folosește în detectarea schimburilor cromatidice și identificarea cromosomului X inactiv (fig. 1.20, fig. 1.21, fig. 1.22).

1.3.2.1.3. Examenul ultrastructural al cromosomilor

Organizarea moleculară a complexului nucleoproteic (ADN, histone, proteine acide) din cromosomi este parțial cunoscută, datorită studiului de microscopie electronică în combinație cu cercetările biochimice. Prin examen ultrastructural s-a stabilit că unitatea morfologică a cromosomului este *microfibrila,* cu un diametru de 35—60 Å și lungime variabilă în funcție de cromosom. Microfibrilele au proprietatea de a se plia, prin spiralare, în relație cu moleculele de histonă, realizînd cute cu orientare transversală pe cromatidă. Fenomenul de spiralare și pliere determină o scurtare a materialului genetic care se organizează în cromosomi la începutul diviziunii celulare. Aceasta coincide pe plan molecular cu replicarea semiconservativă a ADN-ului și formarea perechilor de cromosomi.

Procesul de scurtare a complexului nucleoproteic permite înghemuirea filamentului de ADN într-un spațiu extrem de mic. Astfel, microfibrila cromosomului 13, de exemplu, care are o lungime de 13 000 de microni se scurtează prin spiralare și pliere ajungînd să încapă într-un spațiu tridimensional de 5,8 microni lungime și 0,8 microni grosime (M. Isvoreanu, 1984).

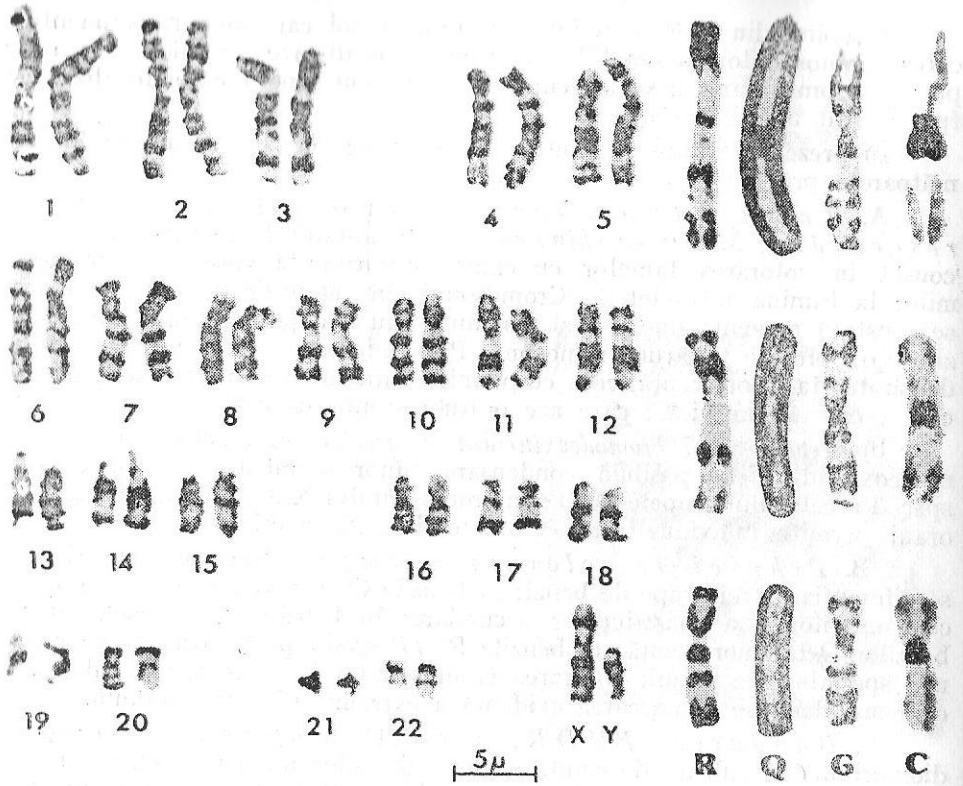


Fig. 1.20. — Cariotip masculin normal. Pretratare cu tripsină, colorație Giemsa. Cromosomi identificați cu certitudine după benzile caracteristice (Debré R., Royer P., 1977).

Fig. 1.21. — Marcaj prin benzile Q, R, G, C. (Debré R., Royer P., 1977).

La electronomicroscopie, plierea moleculelor de ADN apare sub forma unor complexe dispuse periodic, numite *nucleosomi* sau corpii „Nu". Un nucleoson conține 140—200 perechi de baze, care se găsesc înfășurate pe 8 molecule de histonă.

1.3.2.1.4. Harta genomului

Reprezentarea grafică a pozițiilor ocupate de genele unui cromosom *(harta genetică)* reprezintă una din preocupările fundamentale ale geneticii moleculare. Intervalul ocupat de fiecare genă se numește *locus*, având aceeași poziție într-un cromosom dat și în cromosomii derivați prin replicare din acesta. Înscrierea *marker*-ilor genetici în cromosomul care deține loci corespunzători *marker*-ilor testați se numește *sintenie* (Renwick, 1971). Markerii sintetici au loci pe același cromosom. Viteza cu care se înaintează în cunoașterea hărții genetice este ilustrată de exemplul cromosomului 6 care număra în 1980, 35 loci genetici cunoscuți, față de numai 9, în 1978, și de cromosomul 1, cu 26 poziții cunoscute în 1980, față de 10 în 1978.

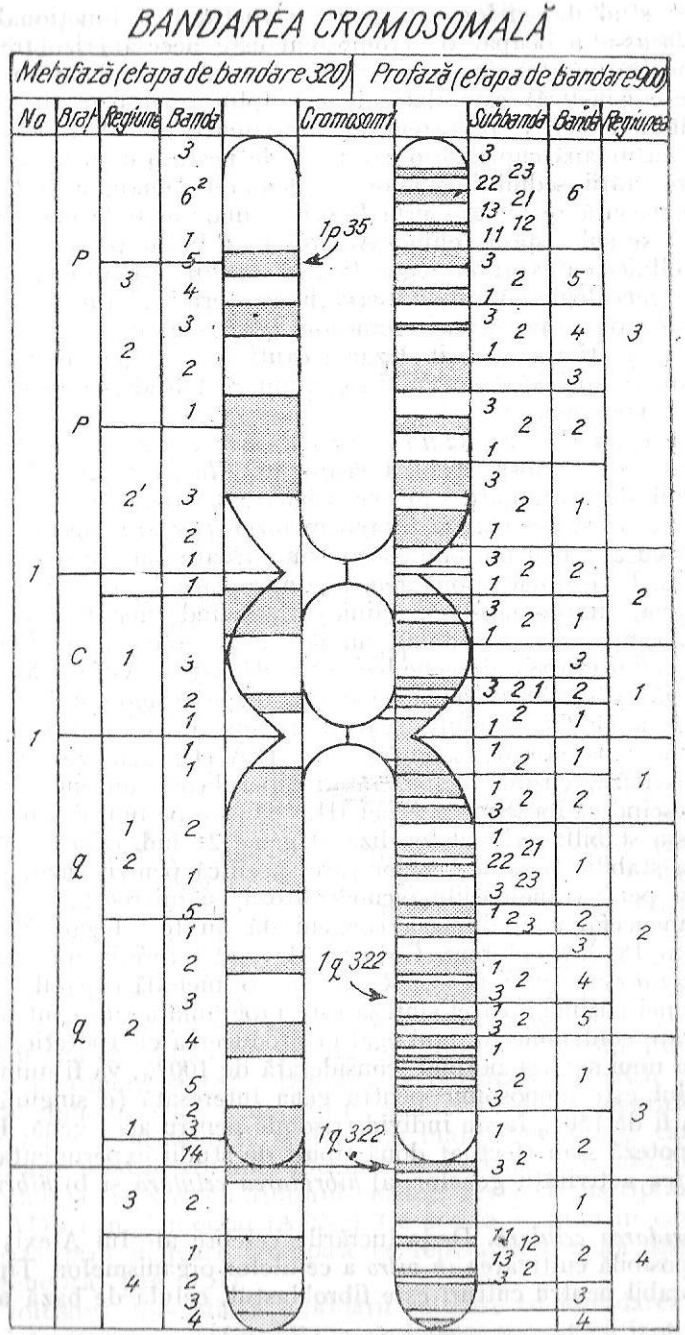


Fig. 1.22. — Cromosmul 1 — Bandare Q în metafază. p = braț scurt; c = centromer; q = braț lung.

Pentru studiul genelor sub aspect structural și funcțional și pentru precizarea *locus*-ului ocupat de cromosomi este necesară izolarea lor. Amploarea dificultăților tehnice necesare acestui lucru (realizat în ultimii ani prin inginerie genetică) este dată de exemplul unei bacterii care conține aproape 1 mm de ADN, reprezentînd aproximativ 3 000 de gene Față de aceasta celula umană cuprinde o cantitate de peste o mie de ori mai mare. Problema reperării sediului genelor, în genomul uman, a fost inițiată și în oarecare măsură rezolvată, prin folosirea unor metode ingenioase și mai puțin complexe sub aspect tehnic. Acestea s-au bazat pe observarea atentă a cazurilor clinice cu exprimare genetică și stabilirea unor legături familiale în arborele genealogic. Aceste observații au permis definirea unor *grupuri de caractere* localizate pe același cromozom (gene legate — *linkage*). Studiind cromosomii respectivi s-a reușit dozarea cantitativă a genelor (trisomii, monosomii). Un rol prețios l-a avut în continuare hibridarea moleculară, care a realizat izolarea genei.

A. *Analiza legăturilor dintre gene* reprezintă metoda cea mai veche, folosită pentru găsirea unui *locus* genetic. Ea se bazează pe fenomenul de rearanjare sau recombinare a fragmentelor genice între cromosomii aceleiași perechi, în timpul meiozei *(crossing over)*. Schimburile de gene sînt cu atît mai posibile cu cît sînt situate mai departe una de alta pe cromosomi. Invers, dacă două gene sînt apropiate (legate) ele se pot transmite împreună, simptomatologia clinică traducînd funcțiile ambelor gene. Studiind transmiterea unui anumit număr de caractere pe mai multe generații se pot defini grupele de gene legate (în *linkage*). Astfel s-a ajuns la cunoașterea legăturilor dintre două gene situate pe cromosomul X: gena daltonismului și a G_6PD. Studiul legăturilor genelor i-a permis lui Dupont, în 1977, să descopere legătura dintre gena HLA D și gena care codifică pentru 21 hidroxilază, enzimă deficitară în hiperplazia congenitală de suprarenală. Cunoscînd că localizarea genei HLA D este pe brațul scurt al cromosomului 6, s-a stabilit indirect localizarea genei 21 hidroxilazei. Prin același procedeu s-a stabilit *locus*-ul genelor care specifică pentru enzima superoxid dismutaza și pentru anomaliile picnodisostoză, și microcefalie pe cromosomul 21; arinencefalia și alopecia congenitală au fost legate de aberațiile cromosomului 18, hemoglobina Gower a devenit expresia unei trisomii 13.

B. *Dozarea genică*. Reprezintă o metodă capabilă să măsoare activitatea unei enzime a cărei sinteză este programată sub controlul a două gene alele care contribuie în mod egal la producerea ei. Ipotetic, activitatea enzimatică a unui subiect normal, considerată de 100%, va fi numai de 50% dacă individul este monosomic pentru gena interesată (o singură alelă activă) sau va fi de 150% la un individ trisomic pentru acea genă. Pornind de la această ipoteză s-au efectuat două tipuri de studii experimentale care au permis dozarea activității genelor: a) *hibridarea celulară* și b) *hibridarea moleculară*.

a) *Hibridarea celulară*. De la lucrările celebre ale lui Alexis Carrel se știe că este posibilă cultivarea *in vitro* a celulelor organismelor. Tipul celular cel mai favorabil pentru culturi este fibroblastul, celula de bază a țesutului conjunctiv.

În 1960, Barski și colab. și apoi Ephrussi și Sorriell au reușit în condiții speciale de cultură să obțină fuziunea a două celule de la același individ și de la indivizi din specii diferite. S-a obținut astfel *hibridarea celulară* om-om, șoarece-șoarece și din 1963, om-șoarece (hibridomul sau heterocarionul). Celulele hibride sînt mari și au un număr de cromosomi egali cu suma seturilor diploide ale fiecărei celule. Celula hibridă om-șoarece posedă 46 cromosomi umani + 40 cromosomi de șoarece. Ulterior, în 1967 Weiss A. și Barbara Migem au observat că dacă se face o cultură din celula hibridă om-șoarece, celulele nou-formate tind să expulzeze cromosomii umani, unul cîte unul, de-a lungul generațiilor celulare. După stabilizarea celulei (număr constant de cromosomi umani) se pot identifica cromosomii restanți și se testează activitatea lor enzimatică. În acest fel a fost localizată, în 1974, gena enzimei adenosin-desaminaza pe cromosomul 20. Observațiile rezultate din studiile experimentale au putut fi continuate prin cercetări *in vivo*. Referitor la gena enzimei adenosin-desaminaza, Mohandas și colab. (1978), studiind un caz cu translocație X/20 q, au putut să fixeze sediul acestei gene pe brațul lung al cromosomului 20. În sfîrșit, în 1979, Fraisse și colab., au avut posibilitatea să observe un caz cu deleție de braț lung al cromosomului 20 la care activitatea enzimei adenosin-desaminaza era redusă la jumătate, de unde au tras concluzia că localizarea genică a enzimei respective se afla pe fragmentul de deleție.

Tot prin metoda hibridomului a fost posibilă localizarea enzimei timidin-kinaza în genomul uman. Folosind în experiment celula de șoarece cu deficit de timidin-kinază *(Thy K)* (celulă ce nu poate crește decît în mediu special) s-a realizat un hibridom ce se multiplica în mediu obșinuit, enzima deficitară fiind adusă de celula umană. În cultură, cromosomii umani au fost expulzați pe rînd, cu excepția cromosomului 17. S-a conchis că acesta conține gena care specifică pentru *Thy K*. Cu tehnica hibridării celulare s-au putut localiza genele lacticodehidrogenazei pe cromosomul 11, peptidazei C pe cromosomul 1, G_6PD pe cromosomul X.

b) *Hibridarea moleculară*. Are drept scop purificarea și izolarea genei. În această metodă se pornește de la fenomenul de bază că informația genetică (ADN din nucleul celular) se transmite prin intermediul ARN mesager, care este copia complementară a unui filament de ADN. Izolarea ARNm a unei gene și marcarea izotopică, de exemplu cu fosfor 32, realizează o *sondă radioactivă* capabilă să repereze specific fragmentul de ADN căruia îi este complementar și cu care formează o dublă elice (hibridare moleculară). Recunoașterea radioactivității se face prin autoradiografiere pe un film sensibil, aplicat pe eșantionul celulei hibride. Reperarea genei se face astfel prin scurtcircuitarea etapei intermediare a obținerii produsului (proteinei) căruia gena îi asigură sinteza. Izolarea și purificarea ARNm din celulele care exprimă funcția genei căutate (de exemplu celula hepatică în care se exprimă sinteza de albumină) se face cu mare dificultate, cantitățile de ARNm obținute fiind foarte mici. De aceea s-a recurs la o fază intermediară, de retranscriere a ARNm, cu ajutorul enzimei revers transcriptaza, din care rezultă un ADN complementar (ADNc). Cu acesta, obținut în cantități mari, se procedează prin marcare izotopică la reperarea genelor specifice (vezi ingineria genetică, pag. 151).

Prin folosirea asociată a hibridării celulare cu hibridarea moleculară au fost izolate multe gene. Cu ARNm de iepure marcat cu izotopi, implicat în sinteza hemoglobinei, P. Price a constatat că, în contact cu cromosomii umani ARNm s-a lipit de cromosomul 2 și de un cromosom din grupul B. Din această experiență s-a tras concluzia că genele responsabile de sinteza

hemoglobinei sînt situate pe cromosomii amintiți. În 1978, Deisseroth a localizat gena beta-globulinei pe cromosomul 11, folosind metoda hibridării moleculare. Prin aceeași metodă s-a stabilit sediul genei grupului Rhesus pe brațul scurt al cromosomului 1 (tabelul 1.5).

Tabelul 1.5

Localizarea genelor pe cromosomi

(Goodenough U., 1978; Renwick J. H., 1980; Vogel F., 1979) (citați de **Duca-Marinescu**)

Caracterul ereditar	*Prescurtare*
Cromosomul 1	
Retinita pigmentară (dominantă)	(p) Rp1
Grupul sanguin *Dombrock*	(po) Do
Aniridia tipul II Baltimore	(po) An 2
Grupul sanguin Scianna	Sc
Eliptocitoza I	E 1
Adenovirus sit 1p de modificare cromosomială	(P) AdV 12-CMS-1p
Enolază 1	Eno 1
6 fosfogluconat-dehidrogenaza.	6 P GD
Grupul sanguin Rhesus	
-L-fucozidaza	Fuc
Uridine monofosfat Kinaza	UMPK
Adenilat Kinaza-2	AK-2
Fosfoglucomutaza-1	PGM-1
Cataracta zonulară pulverulentă	Cac
Amilaza salivară	Amy-1
Activatorul esterazei	(P) Es-act
Cromosomul 2	
Acid fosfatază 1	ACP-1
Aryl-hidrocarbon-hidroxilza	(P) AHH
Maleat-dehidrogenaza solubilă	MDH-S
Uridil-difosfat-pirofosforilaza-2	(P) UGPP-2
Activatorul enzimatic al galactozei	(P) Gal ± Act
Izocitrat dehidrogenaza	IDH-S
Interferon	(P) if—1
Galactozo-1-fosfat uridil transferaza	(P) GALT
(gene diferite pe 2 , 3, 9?)	
Hemoglobina alfa sau hemoglobina beta	(p) Hb β sau α
Cromosomul 3	
Sensibilitatea complementară la temperatură	(p) Ts AF 8
Sensibilitatea pentru virusul herpetic	(P) HVS
β-Galactozidaza	(p) β-Gal
Galactozo-1-fosfat-uridil-transferaza	(p) GALT(3)
Glutation peroxidaza -1	(P) GPx-1
Cromosomul 4	
Fosfoglucomutaza 2	PGM 2
Sistemul Gc (componentul specific de grup)	(P) Gc
Hemoglobina alfa sau beta	(p) Hb α sau β
Peptidază S	PEPS
Albumina	(P) Alb
Fosforibozil-pirofosfataza	(P) PRPPAT
Cromosomul 4 sau 5	
Formil-glicinamid-ribozid-amidotransferaza (P)	FGAR AT
Cromosomul 5	
Interferon 2	if-2
Aryl sulfataza B	(P) ARS-B

(continuare tabelul 1.5)

Sensibilitatea pentru toxina difterică	DTS
Leucil-ARN-t-syntetaza	(P) Leu RS
Depresiunea stării antivirale	(P) A Vr
Hexozamidaza B	Hex B
Cromosomul 6	
Defectul septal atrial-tip secundum	(P) ADS-2
Receptorul B celular pentru hematii de maimuță	(P) MRBC
Complexul histocompatibilității majore MHC	
Antigenul leucocitar uman A—C	HLA A — C
Antigenul leucocitar uman D	HLA D
Antigenul leucocitar uman DR	HLA DR
Componentul 2 al complementului	(P) C 2
Componentul C_3b al complementului (receptor pt)	(P) rC_3b
Componentul C_3 d al complementului (receptor pt)	(P) rC_3d
Componentul 4 al complementului	C 4
Componentul 6 al complementului	C 6
Componentul 8 al complementului	C 8
Factorul properdinic B	Bf
Grup sanguin Chido	CH
Grup sanguin Rodgers	Rg
Reacția limfocitară heterogenă depresionată *(Mixed lymphocyte reaction weak)*	(po) MLC-w
Hemocromatoza	HcW
Factorul de diferențiere neutrofilic	(P) NDF
Fosfoglucomutaza-3	PGM-3
Glyoxilaza-1	GLO-1
Enzima malică, solubilă	ME-S
OPCA-1 ataxia olivopontocerebelară	OPCA-1
Superoxid dismutaza-2	SOD-M
Pepsinogen	(po) PE
Grupul sanguin P	(po) PDB
Boala Paget a oaselor	(po) PDB
Activator al plasminogenului	(P) PA
NADH-diaforaza	(p) Dia -1
Diabetul zaharat juvenil	(po) DMJ
Infecția cu virus Baboon	(p) Beri
Sensibilitatea Ragweed	(po) RWS
Antigen de suprafață	(P) SA-6
Glutamat oxaloacetat transaminaza, mitocondrială	(P) GOT-M
Lanțul greu al imunoglobulinei (posibil fie pe cromosomul 6 sau 8)	Gm
Deficiența de 21 hidroxilază (sindromul adrenogenital)	21—OH
Hipertrofia septală asimetrică cu cardiomiopatie	IHSS
Cromosomul 7	
Imunoglobulina Kappa, lanțul ușor	(P) Km
Colagen-1	(P) Col-1
Uridin-fosforilaza	(P) Up
Maleat dehidrogenaza mitocondrială	MDH-M
Glicuronidaza	GUS
Integrarea SV-40, sit 7	(P) SV 40 — 7
Factor Hageman	(P) HaF
Grup sanguin Colton	(P) Go
Grupele sanguine Kidd	(P) JK
Hidroxil-acid CoA dehidrogenaza	(P) HADH
Răspuns chemotatic neutrofilic	(P) NCR
Histonă H 4	(P) H 4
Antigenul de suprafață SA 7x	(P) SA 7x
Antigenul de suprafață SA 7y	(P) SA 7y

Cromosomul 8

Glutation reductaza		OSR
Sferocitoza tip Denver (vezi cromosom 12)	(po)	Sph-1
Imunoglobulina — lanț greu (Gm)	(p)	Gm
Factorul coagulării VII	(P)	CF 7

Cromosomul 9

Aconitaza solubilă		ACO-S
Adenilat Kinaza 3		AK-3
Argininosuccinat sintetaza		ASS
Galactoza 1 fosfat uridiltransferaza	(p)	GALT(q)
Xerodermia pigmentosum (egipteană)	(po)	XP-E
Sindromul Waardenburg-1	(po)	WS-1
Grupul sanguin ABO		ABO
Adenilat Kinaza-1		AK-1
Sindromul rotulo-ungveal (Nail-patella syndrome)		NPA

Cromosomul 10

Glutamat piruvat transaminaza solubilă	(po)	GPT-1
Adenozin Kinaza		ADK
Pyrofosfataza anorganică		PP
Hexochinaza-1		HK-1
Epidemoliza buloasă, tip Ogna	(po)	EBS-1
Glutamat-gamma-semialdehide sintetaza	(P)	GSS
Proteina 130 a membranei externe	(P)	EMP — 130
Glutamic oxaloacetic transaminaza, solubilă		GOT — S
Promotorul policariocitozei	(P)	FUSE

Cromosomul 11

Antigenul letal a 1	(P)	AL a 1
Antigenul letal a 3	(P)	AL a 3
Tumora Wilms-triada AGR	(P)	AGR
Lactic dehidrogenaza		LDH-A
Fosfataza acidă-2		ACP-2
Esteraza A 4		Es A 4
Antigenul letal a 2	(P)	AL a 2
Hemoglobina β, γ, δ	(P)	HG β
Antigenul de suprafață (SA-11) celulară	(P)	SA-11

Cromosomul 12

Gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenaza		GAPD
Lactic dehidrogeneza 3		LDH 3
Triozofosfat izomeraza 2	(P)	TPI-2
Triozofosfat izomeraza 1		TPI-1
Enolaza-2		ENO-2
Citrat-sintetaza mitocondrială		CS
Serin-hidroximetiltransferaza	(P)	SHMT
Peptidaza B		PEP B
Sferocitoza, tip Denver, (sau 12p, 8 cen)	(po)	Sph-1
Antigenul de suprafață celulară (SA 12)		SA-12

Cromosomul 13

ARN ribosomal		rRNA
Retinoblastom-1		Rb-1
Lipoproteina	(po)	Lp
Esteraza		EsD

Cromosomul 14

ARN ribosomal		rRna
Nucleozid fosforilaza		NP
Triptofanil-t-ARN sintetaza		Trp-Rs
Membrana externă 194	(P)	EMP-194

Cromosomul 15

ARN ribosomal		rRNA
alfa-manozidaza citoplasmatică	(P)	α MAN-A
Beta-2-microglobulina		β —2M
Manozofosfat-izomeraza		MPI
Piruvat-kinaza-3		PK-3
Hexozaminidaza A		Hex-A
Izocitrat-dehidrogenaza mitocondrială		IDH-M

Cromosomul 16

Hemoglobina alfa	(p)	HG α
Pseudocolinesteraza-2	(po)	E 2
Adeninfosforibozil transferaza		APRT
Haptoglobina alfa		Hp α
Lecitin — colesterol aciltransferaza		LCAT
Timidin — kinaza mitocondrială	(P)	TK-M

Cromosomul 17

Colagen 1 (1 sau 2)	(P)	Col-1
Timidin-kinaza solubilă		TK-S
Galacto-kinaza		GAL K
Adenovirus-12,17 modificare cromosomală		AdV12-CMS-17
Integrare SV 40 sit 17	(P)	SV 40 — 17

Cromosomul 18

Gonadotrofina corionică	(po)	HCG
Peptidaza A		PeP A

Cromosomul 19

Sensibilitatea pentru virusul poliomielitic		PVS
Sensibilitatea pentru Echo 11	(po)	E 11 5
Peptidaza D		Pep D
Lizozomal alfa-D-manozidaza		α-MAN-L
Glucozofosfat izomeraza		GPI
Infecția cu virusul Baboon	(p)	BVR

Cromosomul 20

Adenozin-deaminaza		ADA
Enzima conversiunii desmosterolului în colesterol	(P)	DCE
Inozin-trifosfataza		ITP
Amilaza pancreatică		Amy-2
Antitrombina III	(po)	AT-3
Transferina	(po)	Tf
Grupul sanguin Duffy		Fy
Uridil-difosfat-glucozo-pirofosforilaza		UGPP

(continuare tabelul 1.5)

Pseudocholinesteraza tip E_1	(po)	E—1
Glucozo dehidrogenaza	(P)	GDH
Guanilat-kinaza 1 + 2		GuK—1+2
Pepidaza C		Pep C
Adenovirus 12, sit 1q de modificare cromosomală	(P)	AdV12-CMS-1q
Gena ARN 5 S		Rn 5S
Fumarat hidrataza—1+2(S+M)		FH—1+2
Cromosomul 21		
ARN ribosomal		r RNA
Glicin amid-fosforibozil-sintetaza	(P)	GAPS
Proteina antivirală (interferon receptor)		AVP
Superoxid dismutaza		SOD-S
Cromosomul 22		
ARN ribosomal		r RNA
Arilsulfataza A	(P)	ARS-A
NADH diaforaza-1	(p)	Dia-1
Leucemia mieloidă cronică	(P)	CML
Beta-galactozidaza	(po)	β—Gal
Aconitaza mitocondrială		ACO-1-M
Alfa-galactozidaza B	(P)	α—Gal-B
Cromosomul Y		
Factorul determinării testiculare		TDF
Antigenul de histocompatibilitate Y		H—Y
Cromosomul X		
Fosfoglicerat-kinaza		PGK
Alfa-galactozidaza(boala Fabry)		αGal
Hipoxantin-guanin fosforibozil transferaza		HGPRT
Antigenul de suprafață legat de X		SAX
Glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza		G6PD
Tulburarea vederii colorate (deuteranopia, protanopia)		CB
Hemofilia clasică		HEM A
Regulatorul tirozin-amino-transferazei		TATR
Grupul sanguin Xg		Xg

Anomaliile cromosomale pot fi de număr sau de structură.

Incidența. Pe baza unor studii cromosomice făcute sistematic la nounăscuți neselecționați se apreciază că incidența anomaliilor cromosomale la naștere este de 0,62% din care 0,28% sînt gonosomice. O treime din cromosomopatii sînt de structură, aparent echilibrate (fără modificări ale fenotipului) 0,42% se însoțesc de anomalii fenotipice la naștere, dintre care 86% sînt prin modificări cromosomale de număr și 14% prin alterări structurale. Dintre acestea din urmă, 80% sînt ereditare și 20% sînt dobîndite, prin mutații genetice *de novo* (schema 1.6).

Tipurile de anomalii cromosomale au o frecvență variabilă la naștere, pentru unele din ele fiind bine stabilită (tabelul 1.7).

La embrioni, cromosompatiile au o frecvență de 15% majoritatea determinînd avorturi în primele săptămîni de gestație. Dintre embrionii avortați 88% au malformații care determină eliminarea lor în primele 5 săptămîni. Jumătate din anomalii sînt trisomii autosomice. Mortalitatea prenatală în

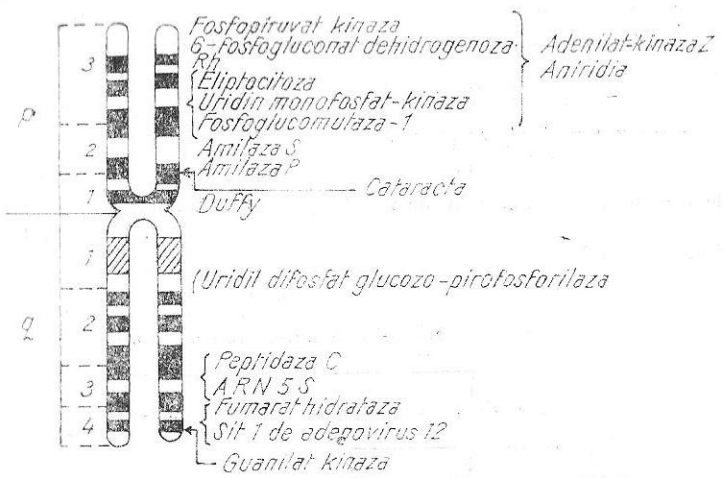


Fig. 1.23. — Harta cromosomului 1. Autosomul 1 uman cu o parte din markerii sintetici și cartare fizică provizorie în funcție de centromer și benzile de tip G (Antohi S., 1981).

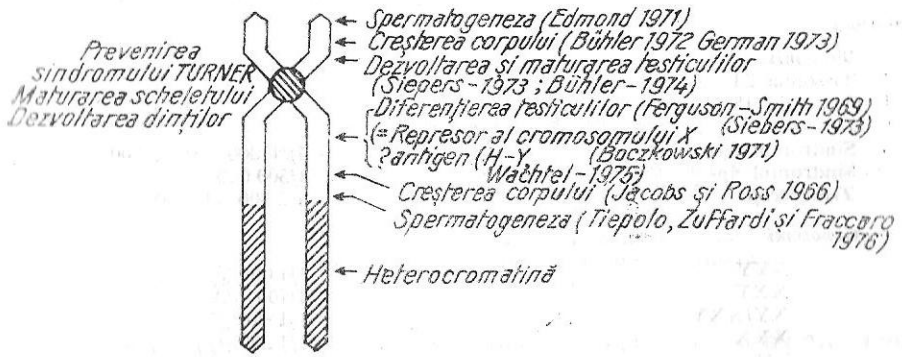


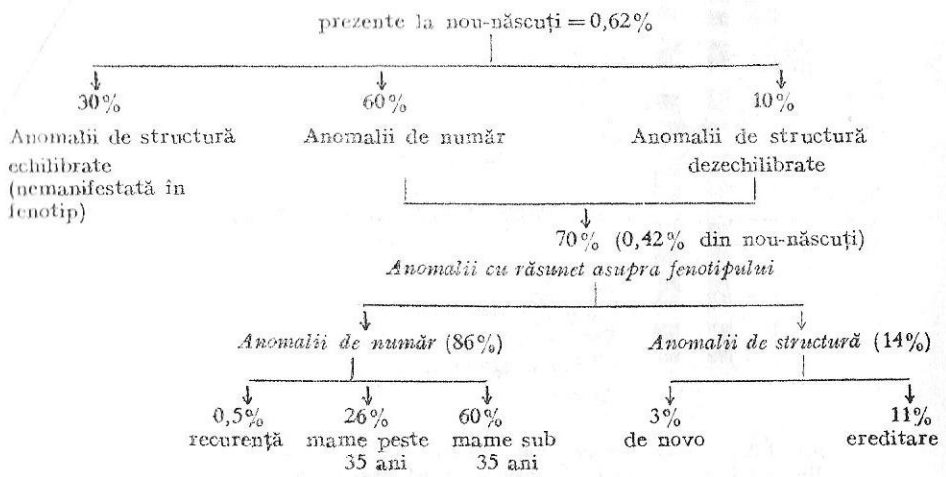
Fig. 1.24. — Harta cromosomului uman Y (Bühler E. M., Stalder G. R., 1977).

cazul trisomiilor autosomale variază de la 70% pentru trisomia 21, la 90% pentru trisomia 13 și 18 și 100% pentru trisomiile celorlalți cromosomi (selecție naturală) (tabelul 1.8).

După unii geneticieni, 12—14% dintre toți copiii au sau vor avea o tulburare genetică sau care implică un coeficient genetic oarecare (C. Maximilian, 1984). Există posibilitatea ca frecvența anomaliilor genetice să crească prin sporirea cauzelor mutagene din mediul înconjurător și prin reducerea mijloacelor normale de selecție determinate de progresele recuperatorii ale medicinei. Menținerea în viață a unor indivizi care altădată decedau devreme, face ca numărul celor care ajung la vîrsta procreerii să crească, tara genetică fiind transmisă mai departe la descendenți.

SCHEMA 1.6

Distribuția anomaliilor cromosomale (Ségolène Aymé, 1980)



Tabelul 1.7

Frecvența anomaliilor cromosomice la naștere (J. L. Marzolf, 1980)

Autosomi	
Trisomii	
Trisomia 21	1/660
Trisomia 18	1/7 000
Deleții	
Sindromul 5p-	1/50 000 — 1/100 000
Sindromul 4p-	1/300 000
Translocații	1/2 800 — 1/7 500
Gonosomi	
XYY	1/1 000 (♂)
XXY	1/700 (♂)
XY/XXY	1/1 400 (♂)
XXX	1/1 250 (♀)
XO	1/2 500 (♀)

1.3.2.2. ANOMALII DE NUMĂR

Cariotipul normal, conținînd 46 de cromosomi (2 n) este numit *euploid*. Orice anomalie de număr, interesînd unul sau mai mulți cromosomi se numește *aneuploidie*. Cînd numărul lor este un multiplu mai mare de 2 se realizează o *poliploidie*, care poate fi: 3n = 69 cromosomi, 4n = 92 cromosomi (tabelul 1.9).

Anomaliile de număr cuprind: trisomia, monosomia, poliploidia, mozaicurile și himerele.

Trisomia este cea mai frecventă anomalie de număr întîlnită la om (0,12% din nou-născuți). Reprezintă existența în cariotip a unui cromosom suplimentar. Acesta poate fi independent [cariotip cu 47 (2n + 1) cromosomi], sau *intrus* (translocat) în alt cromosom (cariotip cu 46 cromosomi).

Tabelul 1.8

Distribuția cariotipurilor anormale în avorturile spontane — 100 cazuri (Lauretsen J.C., Therkelsen A.J., 1977)

Cariotipul avortonului	Nr.	%
Tetraploidie	12	9
Triploidie	14	10
Monosomie X	40	29
Trisomie 2	1	
Trisomie 4	2	
Trisomie 7	2	
Trisomie 8	3	2
Trisomie 9	3	2
Trisomie 10	2	
Trisomie 13	1	
Trisomie 14	4	2
Trisomie 15	11	8
Trisomie 16	21	15
Trisomie 18	6	4
Trisomie 21	4	3
Trisomie 22	1	
Drisomie X	2	
Dublă trisomie	1	
Dozaicism	1	
Mranslocații	4	3
Tiverse	5	4

Tabelul 1.9

Anomalii cromosomice de număr

47, XY, + 21	— trisomie 21 la un băiat
47, XX, + 13	— trisomie 13 la o fată
45, X, (45, XO)	— sindromul Turner
47, XXY/46, XY	— sindromul Klinefelter mozaic
46, XY/45, X	— mozaic cu două populații
45, X/46, XX/47, XXX	— mozaic cu trei populații

Trisomia este un defect de diviziune (de segregare) denumită *nondisjuncție*, survenită în cursul meiozei. Acest accident se produce la unul din cromosomii unei perechi care nu se mai separă și trece cu perechea sa în celula fiică (ca al treilea cromosom). Acest fenomen poate avea loc în timpul primei diviziuni meiotice (reducțională), cînd interesează ambii cromosomi ai perechii parentale, sau în cursul celei de a doua diviziuni meiotice (homeotipică sau ecuațională), cînd interesează unul din cei 2 cromosomi ai perechii parentale, care trece astfel în dublu exemplar în celula fiică (fig. 1.25).

La același individ pot coexista două trisomii (de exemplu 21 și 18).

Monosomia este absența unui cromosom la o pereche, cu cariotip de 45 cromosomi (2n—1). Ea poate fi determinată prin pierderea unui cromosom în perioada de migrare din anafază, prin ruptură sau pulverizare.

Monosomia autosomică este foarte rară la specia umană (în general incompatibilă cu viața). Monosomia gonosomică este ilustrată de *sindromul*

Turner, în care anomalia se produce probabil prin nondisjuncție meiotică a cromosomului X.

Poliploidiile sînt anomalii excepționale la om. O triploidie (3n = 69 cromosomi) se poate produce prin contribuție genetică dublă, fie maternă *(disginie)*, prin gamet diploid determinat de malsegregare, fie paternă *(disandrie)*, prin fecundarea ovulului de către 2 spermatozoizi.

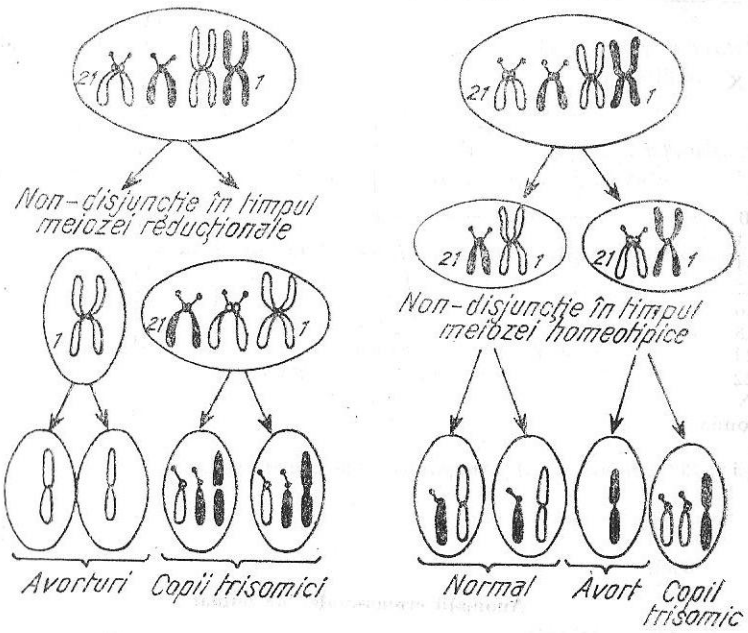


Fig. 1.25. — Accidentele meiozei.

Mozaicuri. La același individ se găsesc cel puțin două populații celulare avînd cariotip diferit, provenite din același zigot. Anomalia se produce în zigotul însuși, deci după fecundare. Un tip particular de mozaic îl constituie monozigotismul heterocariot, exemplificat prin doi gemeni homozigoți cu cariotip diferit, unul cu 46 XY și altul cu 45 X. Pierderea unui cromosom Y la cel de al doilea coincide cu separarea oului pentru formarea gemenilor.

Himerele definesc situațiile cînd celulele organismului derivă din doi sau mai mulți zigoți. Cariotipurile și conținutul lor genetic sînt diferite. Acest accident poate rezulta fie din amestecul sau schimbul de celule între zigoți diferiți, fie prin singamie (fecundație).

1.3.2.3. ANOMALII DE STRUCTURĂ

Cuprind deleția, cromosomi inelari, inversia, izocromosomii, translocația și inserția. Toate tipurile se produc prin rupturi survenite în puncte diverse ale cromosomilor, de cele mai multe ori în timpul meiozei (fig. 1.26 și tabelul 1.10).

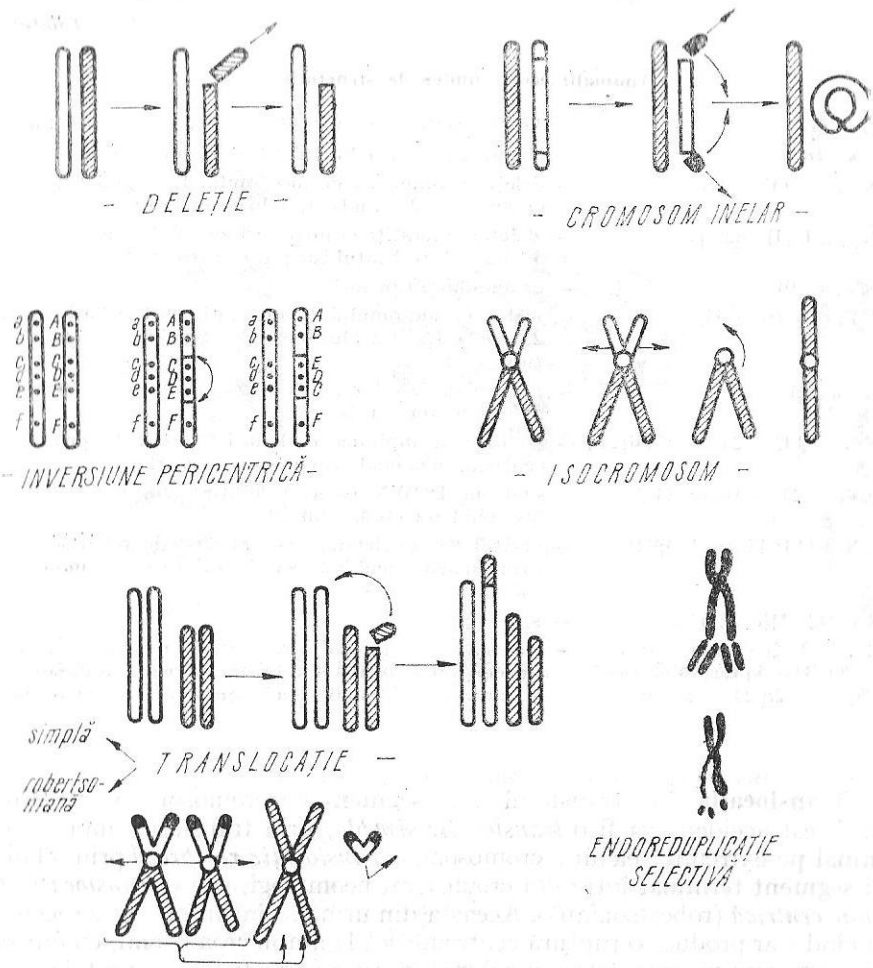


Fig. 1.26. — Anomalii cromosomiale de structură.

Deleția este pierderea unui segment de cromosom. Fragmentul poate fi decelat numai dacă are o anumită lungime.

Cromosomii inelari. Se formează prin dublă deleție la capetele cromosomilor, cu realipirea fragmentelor și formarea unui inel.

Inversia sau inversarea unor fragmente de cromosomi poate fi *pericentrică*, rezultînd din dubla ruptură a cromosomului de o parte și alta a centromerului și apoi realipirea lor după ce segmentul intercalar s-a rotat cu 180°, sau *paracentrică* prin inversarea unui segment situat pe unul din brațele cromosomului.

Izocromosomul este un cromosom metacentric cu brațele absolut egale, realizat printr-o diviziune anormală, transversală (nu longitudinală) a centromerului, pierderea unui braț și duplicația celui rămas.

Anomalii cromosomice de structură

46, XY, 5p—	— deleție parțială a brațului scurt al cromosomului 5
46, XX, 18 q —	— deleție parțială a brațului lung al cromosomului 18
46, XX, del(1) (q21)	— deleție terminală a cromosomului 1, cu punct de ruptură în regiunea 2, banda 1, a brațului lung
46, XX del (1) (q21q31)	— deleție interstițială între regiunea 2, banda 1 și regiunea 3 banda 1, în brațul lung al cromosomului 1
46, XY, r(19)	— cromosom 19 în inel
46, XY, r(2) (p21q31)	— inel al cromosomului 2, consecutiv rupturilor în regiunea 2, banda 1 a brațului scurt și regiunea 3 banda 1 a brațului lung
46, X, i(Xq)	— individ de sex feminin cu izocromosom pe brațul lung al cromosomului X
45, XX,— 14, —21, + t(14q21q)	— purtător asimptomatic al unei translocații prin fuziune centrică, înlocuind cromosomii 14 și 21
46, XY, —21, +t(21q 21q)	— sindrom DOWN cu translocație prin fuziune centrică înlocuind un cromosom 21
45, XX, t (13: 14) (p11 : q11)	— individ de sex feminin cu translocație robertsoniană prin fuziune centrică echilibrată între cromosomul 13 și cromosomul 14
46, XY, t(2; 5)(q21; q31)	— sau
46, XY, t(2; 5) (2 pter→2q21: : 5q 31→5q ter; 5 pter → 5q 31:: 2q 21 → 2q ter	— translocație reciprocă între cromosomul 2 și 5, cu ruptură în regiunea 2, banda 1, a brațului lung a cromosomului 2 și în regiunea 3, banda 1, a brațului lung a cromosomului 5

Translocația este transferul unui segment de cromosom pe alt cromosom. Acest accident va fi o *translocație simplă*, prin transferul unui segment terminal pe extremitatea altui cromosom, o *translocație reciprocă* prin schimbul unui segment terminal între doi cromosomi neomologi, sau o *translocație prin fuziune centrică* (robertsoniană). Aceasta din urmă se întîlnește la acrocentrici, ca și cînd s-ar produce o ruptură centromerică la ambii cromosomi, cu formarea unui cromosom metacentric sau submetacentric (prin fuziunea brațelor lungi) și a unui fragment centric cu sateliți care se pierde. Rămîn astfel 45 cromosomi.

Translocația poate fi *echilibrată* (cînd nu se constată modificări fenotipice) sau *dezechilibrată* (cînd prin modificări cantitative genetice determină manifestarea clinică a bolii).

Inserția este transferul unui segment intercalar într-o altă poziție, pe același cromosom sau altul.

Endoreduplicația selectivă corespunde unei lacune cromosomice. Replicarea unui segment de cromosomi se face asincron cu restul cromosomului, ajungîndu-se la formarea a 4 cromatide (în loc de 2) pentru segmentul respectiv.

În sindroamele de ruptură a cromosomilor și în celulele expuse la agenți mutageni se pot observa *configurațiile quadriradiale*. Acestea sînt determinate de schimburile între 2 cromosomi, omologi sau neomologi, cu replicație. În metafază cromatidele nefiind încă separate, se realizează un aspect în cruce (fig. 1.27) și tabelul 1.11).

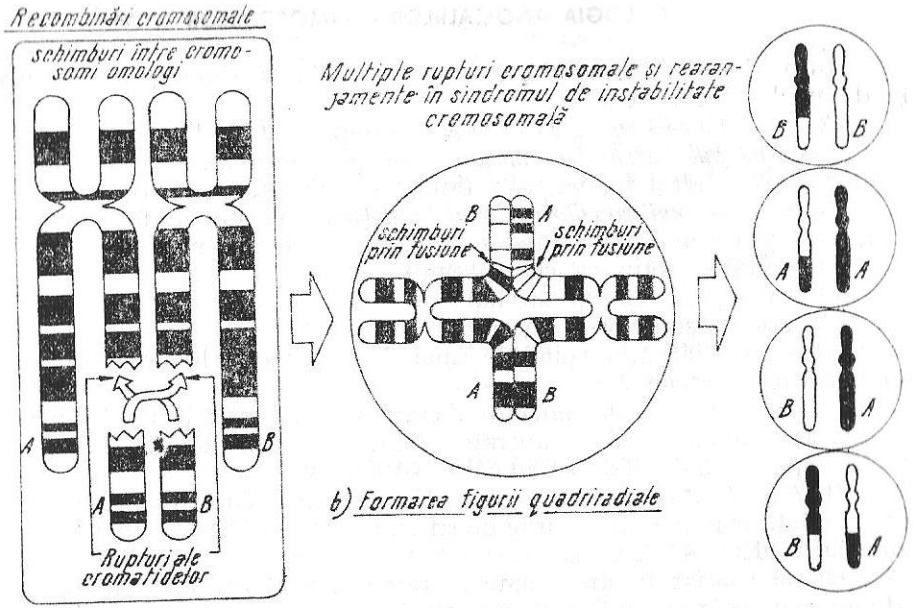


Fig. 1.27. — a) Recombinări cromosomale. b) Formarea figurii quadriradiale.

Tabelul 1.11

Principalele simboluri utilizate pentru anomalii cromosomice

A, G	— grupa de cromosomi
1, 22	— perechea de cromosomi
X, Y	— cromosomi sexuali
/	— separă două populații celulare la un subiect
p	— brațul scurt al cromosomului
q	— brațul lung al cromosomului
+	— cromosom supranumerar
—	— cromosom pierdut
r	— cromosom în inel *(Ringchromosom)*
i	— izocromosom
s	— satelit
t	— translocație
ace	— acentric
cen	— centromer
dic	— dicentric
end	— endoreduplicație
h	— constricție secundară
del	— deleție
dup	— duplicație
ins	— inserție
inv	— inversie
ter	— terminal
:	— ruptură
: :	— ruptură — realipire
→	— pînă la
mar	— *marker*
mat	— matern
pat	— patern

1.3.2.4. ETIOLOGIA ANOMALIILOR CROMOSOMILOR

În producerea anomaliilor cromosomilor sînt incriminați factori genetici și de mediu (ecologici).

A. *Factorii genetici* pot fi reprezentați de:

— *cariotipul parental în mozaic*, care poate determina o anomalie cromosomală în aceeași fratrie, cariotipul părinților fiind normal.

— *prezența unei translocații echilibrate* (nemanifestate în fenotipul parental), care poate determina la descendenți trei situații posibile:

a) același cariotip cu cel parental,

b) cariotip și fenotip normal,

c) cariotip și fenotip anormal.

Aceste posibilități depind de tipul de translocație și de sexul părintelui purtător al anomaliei;

— *efectele intercromosomice:* o aberație cromosomală la unul din părinți favorizează apariția altei aberații cromosomice la descendenți (trisomie 21 la copil, tatăl avînd o anomalie XYY).

B. *Factori ecologici.* a) *Vîrsta mamei.* Vîrsta înaintată a mamei este corelată mai ales cu cazurile de trisomie (21, 13, 18) și cu unele gonosomopatii (XO, 47 XXX).

Riscul asociat fiecărei vîrste materne variază considerabil după cum este estimat pe baza studiilor nou-născuților vii sau după rezultatul diagnosticului prenatal.

În ultimii ani se constată o creștere a incidenței anomaliilor cromosomice la grupul de vîrstă 35—39 de ani, la care riscul trisomiei a trecut de la 2,44% pentru perioada 1965—1969, la 5,59% pentru perioada 1970—1974 (Evans și colab., 1978). Paralel cu scăderea vîrstei medii a maternității în general, s-a constatat și o scădere a vîrstei medii a mamelor cu trisomie 21.

Mecanismul de acțiune este explicat prin mai multe fenomene legate de vîrsta mamei (S. Aymé și colab., 1980):

— încetinirea disocierii acrocentricilor în profază, crescînd riscul nondisjuncției cromosomilor (Penrose, 1966);

— blocarea activității genelor ce codifică pentru ARNr în ovocitele îmbătrînite. Acest fenomen este compensat prin retenția unui organizator nucleolar al unui acrocentric, ceea ce ar favoriza nondisjuncția (Salamanca—Gomez, 1975);

— anomaliile fusului metafazic, prin modificări citoplasmatice (lichefacție, dispariția fibrelor meiotice) (Nitschi, 1969);

— diminuarea frecvenței chiasmelor, cu riscul producerii de gameți aneuploizi, paralel cu înaintarea în vîrstă (Luthardt, 1973).

Fenomenul de îmbătrînire ar putea fi efectul cumulat al unor agenți toxici cu acțiune mutagenă.

b) *Acțiunea radiațiilor ionizante* exercitată sau cumulată mai ales la mamele în vîrstă ar favoriza fenomenul de nondisjuncție.

c) *Unele substanțe chimice ar produce* rupturi și remanieri structurale cromosomice (aminopterina, thalidomida). Folosirea unor produse medicamentoase în scopul inducției ovulației ar crește riscul cromosomopatiilor numerice (progesteronice, estrogeni, androgeni).

d) *Virusurile.* Unele virusuri pot acționa în momentul sintezei ADN producînd efecte de ruptură sau pulverizație. Anomaliile cromosomice numerice sînt determinate de leziuni ale fusului, persistența nucleolilor sau inhibiția mitotică.

e) *Bolile autoimune* determinate genetic ar favoriza apariția anomaliilor cromosomice. Pentru această afirmație pledează prezența anticorpilor antitiroidieni în trisomia 21, a anticorpilor antitiroidieni, antiinsulină, antistomac, în sindromul Turner. Prezența anticorpilor este mai mare la femeile în vîrstă.

f) *Vîrsta paternă.* Incidența trisomiei 21 pare să crească liniar cu vîrsta paternă peste 39 ani, cînd mama este tînără.

g) *Viața genitală.* Diminuarea raporturilor sexuale după vîrsta de 35 ani ar explica relația dintre trisomia 21 și vîrsta mamei (îmbătrînirea spermatozoidului în tractul genital femel sau îmbătrînirea ovulului după ponta ovulară).

1.3.2.5. DIAGNOSTICUL ANOMALIILOR CROMOSOMILOR

Diagnosticul aberațiilor cromosomilor trece prin trei etape:

I) Etapa anamnestico-clinică, cuprinzînd examenul clinic complet, stabilirea arborelui geneaologic, precizarea antecedentelor ginecologice și obstetricale ale mamei, relații despre evoluția sarcinii din care a rezultat individul.

II) Cromatina sexuală (corpusculul Barr). Cromatina sexuală se studiază în frotiul bucal. Acesta se obține prin raclarea mucoasei de pe fața internă a obrazului, se fixează imediat cu alcool etilic 96% și se colorează. Preparate bine diferențiate se obțin prin colorare cu hemalaun. În nucleii celulelor de femeie aflați în interfază se găsește cromatina sexuală sub forma corpusculului Barr, hipercrom, cu aspect triunghiular sau plan convex, lipit pe fața internă a membranei nucleului. Se admite că un organism este cromatin-pozitiv (de sex feminin), dacă cel puțin 20% dintre celulele studiate au cromatină sexuală. Dacă procentul este mai mic, sub 10%, se suspectează existența unui mozaic 45,X/46, XX (Maximilian, 1982).

Corpusculul Barr reprezintă un cromosom X inactivat, ca o *compensare de doză* genetică, față de cariotipul masculin care are un singur cromosom X. Bărbații normali nu au corpusculi Barr. Calculul numeric al corpusculilor Barr se face după formula: *Nr. cromosomi X — 1.* Femeia avînd 2 cromosomi X, va avea un singur corpuscul Barr. În anomaliile gonosomale cu mai mulți cromosomi X, se pot găsi mai mulți corpusculi Barr. În monosomia XO deși fenotipul este feminin, corpusculul Barr lipsește (tabelul 1.12).

O formațiune cu aceeași semnificație ca și corpusculul Barr se întîlnește în nucleul polimorfonuclearelor, sub formă de „băț de tobă" *(drumstick).* La femeile normale apare cu o frecvență de 3% de neutrofile. Lipsește la bărbat.

III) Analiza dermatoglifelor se efectuează în cazuri în care cariotipul este dubios sau analiza citogenetică imposibilă.

Dermatoglifele sînt constituite din creste epidermice. Elementele de reper sînt amprentele pulpelor digitale, poziția triradiusului axial al palmei și amprenta feței plantare a halucelui.

La individul normal triradiusul axial, situat în axul degetului al patrulea aproape de pliul de flexiune al pumnului, formează un unghi „adt" de

Tabelul 1. 12

Indicațiile determinării cromatinei sexuale (Ferrier, P. E., 1975)

Fete:

Ambiguitate sexuală
Marasm neonatal cu pierdere de sare
Dismaturitate
Limfedem al extremităților
Facies particular cu malformații de tip Turner
Întîrziere mintală
Talie mică, chiar fără malformații asociate
Pubertate întîrziată, amenoree primară
Coarctație de aortă
Prezența unei afecțiuni legate de cromosomul X, ca: distrofia musculară Duchenne hemofilia, daltonismul
Hernia inguinală
Familii cu un mare exces de fete

Băieți:

Ambiguitate sexuală
Marasm neonatal cu pierdere de sare
Întîrziere mintală
Absența creșterii testiculare la pubertate cu sau fără ginecomastie
Criptorhidie persistentă

45° cu triradiusurile interdigitale, a și d de la baza indexului și auricularului. Această situație este numită poziția t.

Situațiile patologice sînt date de un unghi „a.d.t." mai mare de 56°, cînd poziția triradiusului axial este centrală (spre mijlocul palmei), sau poziția t'' și de un unghi „a.d.t." între 45°—56°, cînd poziția triradiusului axial este intermediară (între t și t''), sau poziția t' (fig. 1.28).

În palma normală se disting trei pliuri de flexiune:

— pliul radial longitudinal care înconjură eminența tenară și primul spațiu interdigital,

— pliul proximal transvers care începe la marginea radială a palmei și ajunge spre eminența hipotenară,

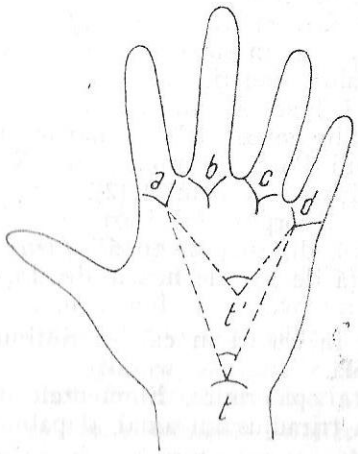


Fig. 1.28. — Triradius axial. Poziția triradius-ului axial (t) poate fi indicată prin unghiul format din unirea unghiurilor a. și d. cu triradius-ul axial t. Normal unghiul format a.t.d. are mai puțin de 57°. Unghiul a.t''.d. are o deschidere largă (situație anormală).

— pliul distal transvers în dreptul ultimilor trei degete (fig. 1.29 A și B). Coalescența pliului proximal cu cel distal constituie linia simiană sau pliul palmar transvers unic.

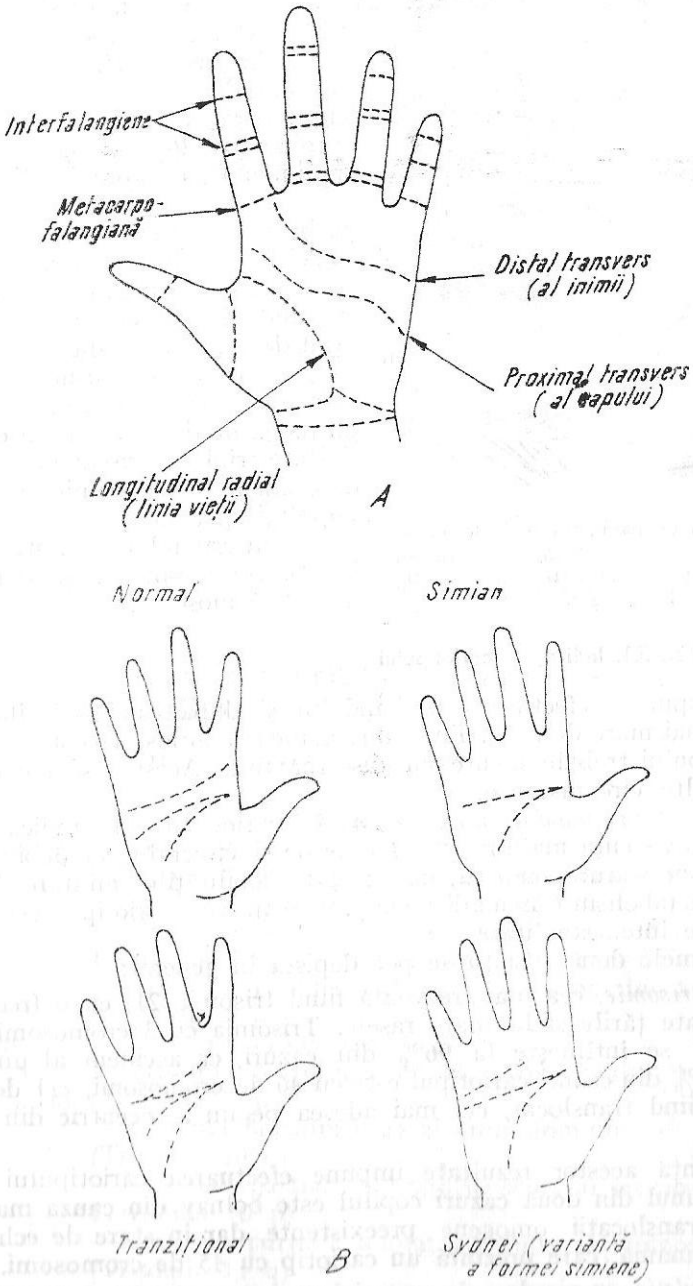


Fig. 1.29. — A. Aspect normal al pliurilor mîinii. B. Aspecte diferite ale pliurilor palmare.

Crestele dermice, sub formă de arcuri, bucle, vîrtejuri apar ca o configurație anumită sau cu o frecvență crescută în anumite sindroame specifice (fig. 1.30).

Fiecare individ se caracterizează printr-un total de creste dermice la cele 10 degete. La sexul masculin se găsesc în medie 145, iar la sexul feminin 128 de creste. Un cromosom X suplimentar descrește aceste cifre cu aproximativ 30, iar un cromosom Y suplimentar, cu aproximativ 13.

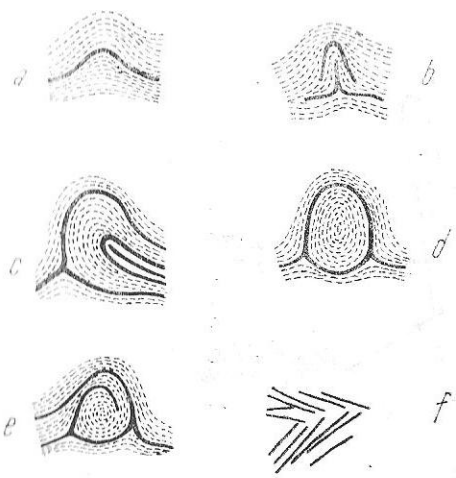


Fig. 1.30. — Figuri papilare (creste dermice). a) arc simplu, b) arc pe triradius, c) buclă, d) vîrtej cu țintă, e) vîrtej în spirală, f) vestigiu.

Modificările dermatoglifelor la părinții cu trisomie 21 se cunosc din 1953 cînd au fost descrise de Trupin și Lejeune, în special la mame tinere. Pornind de la cîteva variabile, ca pliul de flexiune, figura eminenței hipotenare, poziția triradiusului axial, figura celui de al doilea deget, s-a alcătuit un index de discriminare, a cărui pozitivitate triplează riscul de a avea un descendent cu trisomie 21, față de populația generală.

Natura relației dintre non-disjuncția cromosomică și dermatoglife nu este cunoscută.

1.3.2.5.1. Indicațiile cariotipului

Cariotipul se efectuează probandului și după caz, părinților și unui număr cît mai mare de rude. Fiind un examen laborios și costisitor, indicațiile cariotipului trebuie făcute cu discernămînt. Acestea se fac în funcție de mai multe circumstanțe:

A. *În perioada neonatală,* cariotipul este indicat în trei situații: *a)* existența malformațiilor externe și viscerale; *b)* debilitate mintală cu deficit staturoponderal, cu excepția debilităților mintale din cadrul bolilor de metabolism (anomalii monogenice) în care cariotipul este normal; *c)* starea de intersexualitate.

În primele două situații se pot depista în general:

a) O trisomie, cea mai frecventă fiind trisomia 21, cu o frecvență de 1/650 în toate țările și la toate rasele. Trisomia cu 3 cromosomi liberi la perechea 21 se întîlnește la 96% din cazuri, ca accident al unui singur gamet. În 4% din cazuri cariotipul este cu 46 de cromosomi, cel de al 3-lea cromosom fiind translocat, cel mai adesea pe un acrocentric din grupa D sau G.

Existența acestor rezultate impune efectuarea cariotipului la ambii părinți. În unul din două cazuri copilul este bolnav din cauza malsegregației unei translocații omogene preexistente, dar în stare de echilibru, la tată sau la mamă, care prezintă un cariotip cu 45 de cromosomi.

b) O deleție, cu pierdere de material cromosomal, niciodată în totalitate pentru autosomi, la nou-născuții vii (4 p (—); 5 p(—); 18 q(—). Aceste anomalii pot surveni *de novo* la unul din gameți în momentul fecundației, sau se pot produce prin translocație reciprocă existentă la unul din părinți. Se impune deci efectuarea cariotipului la părinți și în cazul depistării translocației echilibrate la unul din ei, se recomandă examenul cromosomilor la ascendenți și rudele colaterale pentru prevenirea riscului de a transmite anomalii genetice la descendenți.

B. *În perioada de activitate genitală* cariotipul este indicat în cazul tulburărilor de pubertate și cînd există tulburări ale reproducerii cuplului.

— *Tulburările de pubertate* se suspectează cînd la un băiat se constată ginecomastie și testiculi mici (este posibil sindromul Klinefelter, cu cariotipul 47 XXY), sau la o fată cu *amenoree* primară (se suspectează un sindrom Turner, cu cariotip 45 XO).

— *Tulburările reproducerii cuplului* pot fi desemnate de starea de *sterilitate,* primară sau secundară. La femei poate fi vorba de un sindrom triplo X (46 XXX) sau un sindrom Turner în mozaic. La bărbați, unde cel puțin 5% din azoospermici prezintă o aberație a cromosomilor sexuali, se constată cel mai frecvent (3/4 din cazuri) un sindrom Klinefelter, uneori în mozaic. Se mai recomandă cariotipul în cazul avorturilor spontane repetate și în cazuri de însămînțări artificiale.

În unele împrejurări medico-legale se indică efectuarea cariotipului: a) pentru a elimina o eventuală formulă 47, XYY la un mare delincvent; b) pentru a găsi o posibilă explicație a tulburărilor de personalitate legate de sexualitate; c) pentru stabilirea morfologiei cromosomului Y, ca argument pentru recunoașterea sau excluderea paternității.

1.4. PRINCIPALELE ANOMALII ALE CROMOSOMILOR AUTOSOMALI

Grupul A: (1, 2, 3) — Trisomia cromosomului 3

Grupul B (4, 5)
- Deleția brațului scurt al cromosomului 4 (Sindromul 4 p-)
- Trisomia brațului scurt al cromosomului 4 (Trisomia 4 p)
- Deleția brațului scurt al cromosomului 5 (Sindromul 5 p-, sau sindromul „mieunatului de pisică")
- Trisomia brațului scurt al cromosomului 5 (Trisomia 5 p)

Grupul C: (6, 7, 8, 9 10, 11, 12)
- Trisomia cromosomului 8
- Trisomia brațului scurt al cromosomului 9 (Trisomia 9 p)
- Trisomia brațului lung al cromosomului 10 (Trisomia 10 q)
- Trisomia parțială a brațului scurt al cromosomului 10 (Trisomia 10 p)
- Trisomia parțială a brațului lung al cromosomului 11 (Trisomia 11 q)
- Trisomia brațului scurt al cromosomului 12 (Trisomia 12 p)

— Monosomia brațului scurt al cromosomului 12 (Monosomia 12 p)

Grupul D: (13, 14, 15)
— Trisomia cromosomului 13 (Sindromul Pătau)
— Deleția brațului lung al cromosomului 13 (Sindromul 13 q)
— Trisomia cromosomului 14

Grupul E: (16, 17, 18)
— Trisomia cromosomului 18 (Sindromul Edwards)
— Deleția brațului lung al cromosomului 18 (Sindromul 18 q-)
— Sindromul 18r

Grupul F: (19, 20)
— Trisomia cromosomului 19 (Trisomia 19 q)
— Trisomia cromosomului 20 (Trisomia 20 p)

Grupul G: (21, 22)
— Trisomia 21 (Sindromul Down)
— Deleția cromosomului 21, 22
— Trisomia 22 (Sindromul Schmidt-Fraccaro)

1.4.1. PATOLOGIA GRUPULUI A (cromosomii 1, 2, 3)

Anomaliile cromosomilor mari fiind în general incompatibile cu viața, patologia acestui grup este rar întîlnită. S-a descris o *trisomie a cromosomului 3* caracterizată prin facies pătrat cu hipertelorism, gură mare, comisuri coborîte, obraji rotunjiți. Dermatoglifele arată o frecvență crescută a vîrtejurilor pe pulpa digitală.

1.4.2. PATOLOGIA GRUPULUI B (cromosomii 4, 5)

1.4.2.1. ANOMALII ALE CROMOSOMULUI 4

1.4.2.1.1. Deleția brațului scurt (sindromul 4 p-)

Decelată de Wolf în 1965, se caracterizează prin:
— *retard staturo-ponderal considerabil;*
— *dismorfie cranio-facială:* microcefalie cu dolicocefalie, alopecia vertexului, *frunte înaltă* cu *hipertonia ridicătorilor pleoapelor,* hipertelorism, retracția *pleoapelor, strabism divergent,* sclerocornee, *coloboma iriană;* marginile nasului sînt drepte, în continuarea arcurilor sprîncenoase; *comisurile bucale sînt coborîte,* buza superioară este scurtă; inconstant, buză de iepure, *despicătură palatină, retrognatism;* urechile sînt foarte cartilaginoase cu antitragus inversat, slab conturat, lobul uneori absent; fistulă preauriculară; *conduct auditiv extern îngust:*
— *modificări ale membrelor:* degete fuziforme cu pliuri de flexiune supranumerare; implantare proximală a degetului mare; unghii convexe și lucitoare; *halux valgus;*
— *malformații:* cardiopatii congenitale și viscerale (la fete); coaste supranumerare, hemivertebre, bloc vertebral, *spina bifida,* luxație congenitală de șold, *hipospadias;*
— interesarea SNC: encefalopatie severă cu retard psihomotor important; crize convulsive; modificări EEG (fig. 1.31).

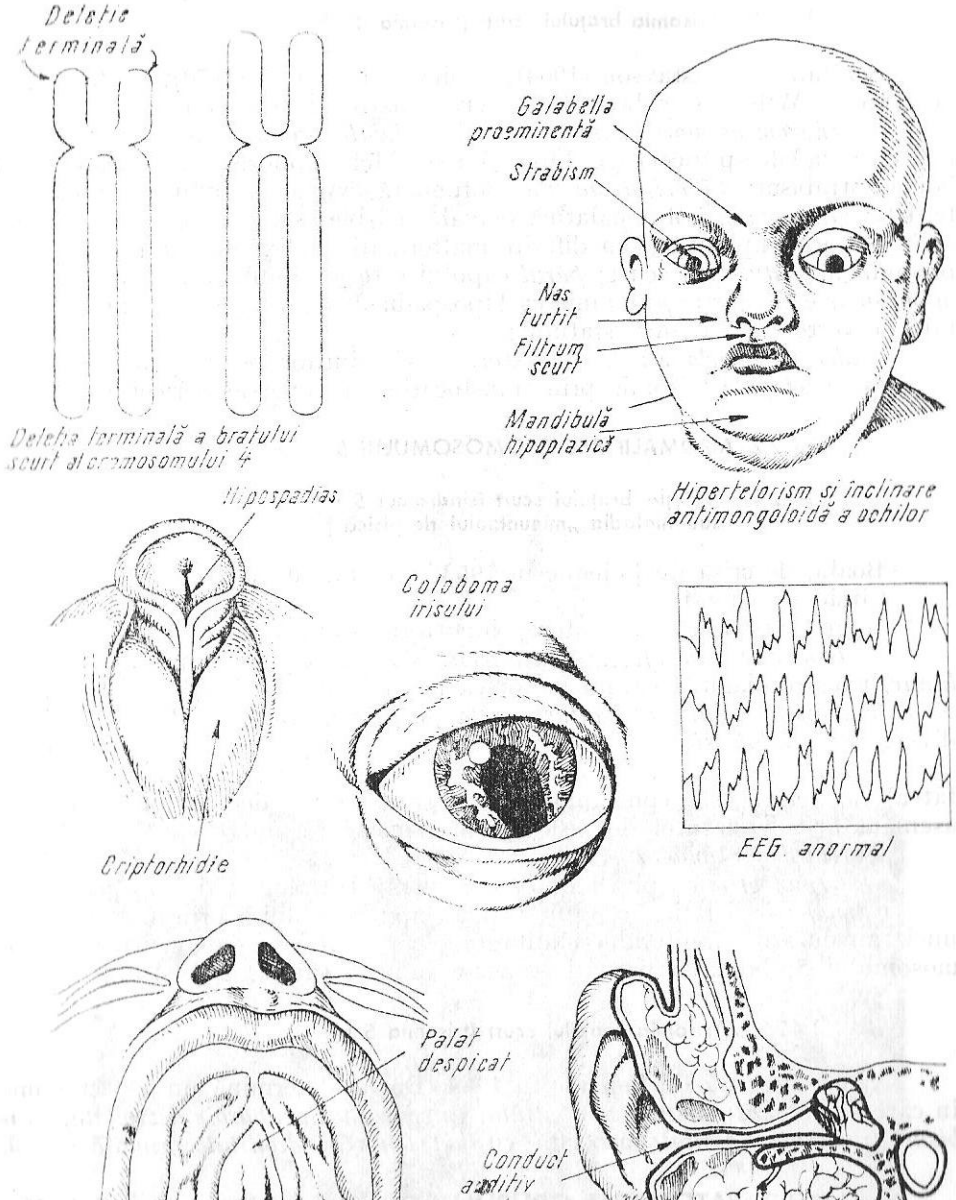


Fig. 1.31. — Sindrom 4 p- (Clinical Symposia, Ciba 1983).

1.4.2.1.2. Trisomia brațului scurt (trisomia 4 p-)

Schițată de Gustavson (1964), Schinzel și Schmid (1970), boala a fost descrisă de Wilson și colab. (1972), cu următoarele caractere:

— *sindrom dismorfic:* microencefalie, *glabela* proeminentă care se continuă cu arcadele sprîncenoase, hipertelorism, blefarofimoză, microftalmie, coloboma, strabism; *rădăcina nasului* înfundată, vîrful nasului rotunjit („în bulb"); *gură mare*, boltă palatină ogivală, bărbie ascuțită, retrognație; *urechile* sînt jos implantate, cu diferite malformații, helix plicaturat, antehelix proeminent; *gîtul* este scurt; *părul* capului este jos implantat; spațiul *intermamelonar* este mărit; *penis* mic cu hipospadias; se pot asocia anomalii genitale și vertebrale, deficit statural;

— *dermatoglifele* arată o creștere a vîrtejurilor pe pulpele degetelor;

— *cariotipul:* trisomie prin translocație sau inversie pericentrică.

1.4.2.2. ANOMALII ALE CROMOSOMULUI 5

1.4.2.2.1. Deleția brațului scurt (sindromul 5 p-) sau maladia „mieunatului de pisică")

Boala, descrisă de Lejeune în 1963, este rar întîlnită.

Clinic întreunește:

— greutate mică la naștere; hipotrofie staturo-ponderală;

— *dismorfie craniofacială caracteristică*: *microcefalie* importantă, *facies lunar*, paloare diafană, sutură metopică proeminentă, *hipertelorism*, cu *aplazia rădăcinii nasului*; *epicantus*, *fante palpebrale antimongoliene*, strabism divergent; *urechile sînt mari*, dismorfice; tuberculi *pretragieni*; gonion șters;

— *malformații*: cerebrale, cardiace și rar renale; *malformația* (imaturitatea) *laringelui* este constantă — *„laringe rustic"* — determinînd un plîns asemănător mieunatului de pisică (semn quasipatognomonic);

— *retard psihomotor sever;*

— *dermatoglife* cu pliu palmar transvers; triradius axial în poziția t';

Cariotipul: deleția brațului scurt al cromosomului 5 prin malsegregația unei translocații parenterale echilibrate sau prin inversie pericentrică a cromosomului 5; bolnavii pot atinge vîrsta adultă (fig. 1.32 A și B).

1.4.2.2.2. Trisomia brațului scurt (trisomia 5 p)

A fost descrisă de Lejeune în 1964. Boala determină un aspect clinic în care se notează: *strîmtarea spațiului intercaruncular, bărbie dezvoltată, strabism divergent; obezitate* asociată cu *hipotonie* și *debilitate mintală severă*.

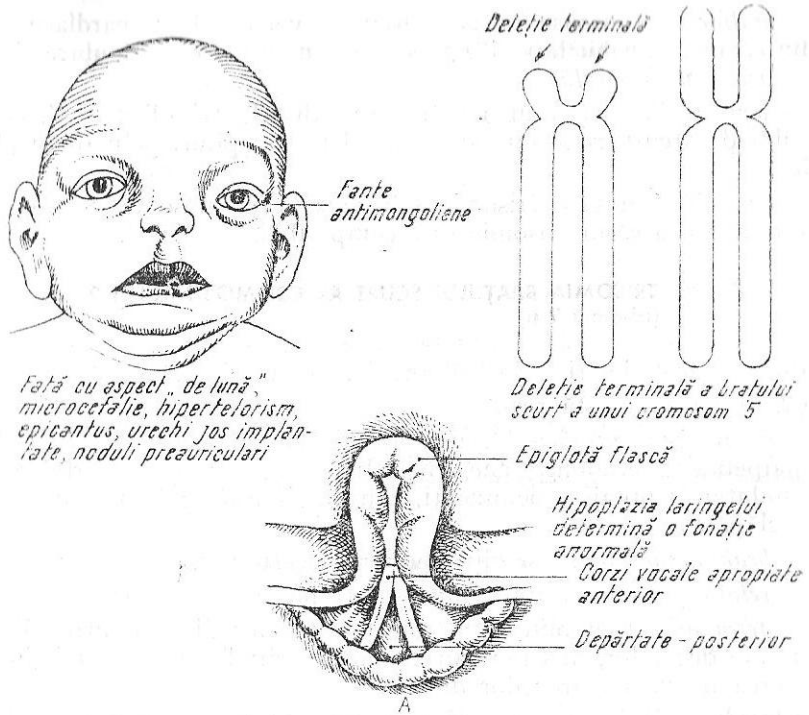
1.4.3. PATOLOGIA GRUPULUI C (cromosomii autosomali 6–12 și cromosomul X)

1.4.3.1. TRISOMIA CROMOSOMULUI 7

Determină:

— *dismorfie facială discretă* (frunte proeminentă, strabism, urechi malformate), despicătura palatului moale, micrognație;

— *dermul îngroșat*, cu adînciturі, realizînd aspectul „capitonat";



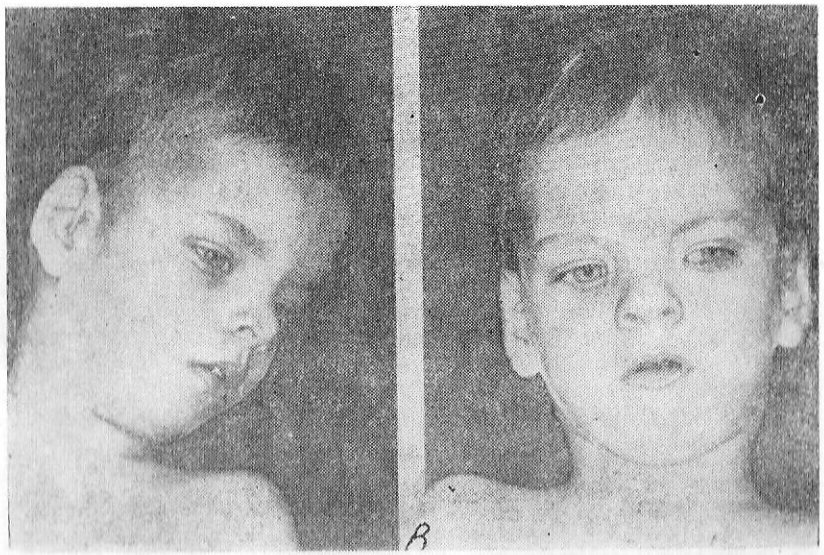


Fig. 1.32. — A. Sindrom 5 p- („mieunatul de pisică"). B. Fetiță de 2 ani cu sindrom 5 p- (monosomie 5 p parțială, deleție terminală). Neomutație. Cariotip: 46, XX, del (5). (p 14 → → p ter) (K. D. Bachmann, 1978).

— *malformații* osoase (coaste, bazin, vertebrale); cardiace, renale (1/3 din cazuri); unghii hipoplazice sau absente; redori articulare;

— *debilitate mintală;*

— *dermatoglife* cu pliu de flexiune distal, triradius în t', creșterea numărului de arcuri, reducerea crestelor dermice; pliuri palmare și plantare adîncite;

— *cariotipul* arată o trisomie 8 în mozaic (cromosomul 8 este cel mai mare cromosom a cărui trisomie este compatibilă cu viața).

1.4.3.2. TRISOMIA BRAȚULUI SCURT AL CROMOSOMULUI 9 (trisomia 9 p)

Boala a fost descrisă de Réthoré M. O. și colab., în 1980.

Clinic se manifestă prin:

— *dismorfie craniofacială:* microcefalie cu brahicefalie, hipertelorism, fante palpebrale antimongoliene, enoftalmie, nas cărnos cu vîrful globulos, *rictus* unilateral; obraji proeminenți, comisuri bucale coborîte; urechile sînt mari, „clăpăuge";

— *brahimezofalangie* și clinodactilia degetului al cincelea;

— *retard psihomotor* important, cu tulburări de vorbire;

— *dermatoglife* cu pliu palmar transvers, inegalitatea între pliurile de flexiune ale degetelor, absența sau fuziunea triradiusurilor subdigitale b și c, creșterea frecvenței arcurilor digitale;

— *cariotipul:* brațul scurt al cromosomului 9 în triplu exemplar (fig. 1.33).

La părinți: translocație echilibrată sau mozaic.



Fig. 1.33. — Băiat de 5 luni cu trisomie 9 p, prin translocație dezechilibrată, provenind de la tată cu translocație echilibrată. Cariotip: 46, xy, der (15), t (19; 15) (q 13; q 15) pat (der = derivat; pat = patern) (K. D. Bachmann și colab., 1978).

1.4.3.3. DELEȚIA BRAȚULUI LUNG AL CROMOSOMULUI 9 (sindromul 9 q –)

Se caracterizează prin: — *întîrziere mintală; dismorfie craniofacială,* cu: trigonocefalie, înclinare oblică a fantelor palpebrale, nări răsfrînte, urechi jos implantate, palat înalt, micrognație; — *gîtul* este scurt și palmat; — *toracele* prezintă mameloane îndepărtate;

— *suflu sistolic*

— *degete* lungi, unghii pătrate.

1.4.3.4. DELEȚIA BRAȚULUI SCURT AL CROMOSOMULUI 9 (sindromul 9 p–)

Manifestările clinice cuprind: — *dismorfie craniofacială:* trigonocefalie, fante palpebrale oblice în sus și în afară, nas plat, orificii nazale orientate anterior, buză superioară lungă; — *degete* lungi, cu dolicomezofalangie; — *dermatoglife* cu exces de vîrtejuri.

1.4.3.5. ANOMALII ALE CROMOSOMULUI 10

a) *Trisomia parțială a brațului lung* (trisomia 10 q). Este o afecțiune rară, manifestată prin microcefalie, nas coroiat, anomalii minore ale extremităților și întîrziere psihomotorie gravă.

b) *Trisomia parțială a brațului scurt* (trisomia 10 p) are un corespondent clinic cu *față lungă,* frunte înaltă, bombată, *disproporție craniofacială,* hipotrofie somatică, anomalii scheletice, malformații ale extremităților; gura cu aspect de „bot de pește" (fig. 1.34).



Fig. 1.34. — Fată de 9 ani cu trisomie parțială 10 p, dezechilibrată. Cariotip: 46, XX, der (5), t (5; 10) (p 15; p 13) mat. (mat = matern) (K. D. Bachmann și colab., 1978).

1.4.3.6. ANOMALII ALE CROMOSOMULUI 11

a) *Trisomia parțială a brațului lung (trisomia 11 q)*. Se manifestă prin *facies bătrînicios, nas cărnos, microretrognație, glosoptoză, despicătură palatină, urechi jos implantate, gît gros cu exces de piele,* membre adesea malformate. Cardiopatii frecvente. *Retard psihomotor* sever. *Cariotipul* arată la unul din părinți o translocație echilibrată.

1.4.3.7. ANOMALII ALE CROMOSOMULUI 12

a) *Monosomia 12 p* realizează patru caractere somatice: occiput proeminent, nas mare, antehelix hipoplazic, mînă strîmtă. Biologic: scăderea LDH-B.

b) *Trisomia 12 p* reprezintă contratipul monosomiei 12 p, prezentînd: turicefalie, nas scurt, antehelix proeminent și mînă lată. Biologic: creșterea LDH-B.

• *Anomaliile cromosomului X* (care face parte din grupul C) vor fi descrise la gonosomopatii (vezi mai jos).

1.4.4. PATOLOGIA GRUPULUI D (cromosomii 13, 14, 15)

1.4.4.1. TRISOMIA 13 (sindromul Pătau)

Afecțiunea, descrisă de Pătau în 1960, are o frecvență de 1/4 000—1/7 000 de nașteri. Se caracterizează prin (vezi tabelul 1.12):

— *greutate mică la naștere;*

— *dismorfie craniofacială*, cuprinzînd: *microcefalie, frunte teșită, timple retrase, hipotelorism, nas lățit, microftalmie, displazie retiniană, coloboma iriană sau coroidiană, cataractă;* se poate nota aplazia regiunii mediofaciale determinînd *cebocefalia, despicătura buzei și a palatului;* în cazul asocierii malformațiilor cerebrale severe se notează *holoprozencefalia,* ciclopie, cu orbită și ochi unic, trompă nazală cu narină unică, *gură de lup; ulcerații ale pielii capului în regiunea vertexului;* hemangiom pe frunte și regiunile temporale; *urechi jos implantate;*

— *malformații multiple:* cardiace, digestive (malrotația ansei intestinale primitive, diverticul Meckel), pancreatice, de căi biliare, *urogenitale,* osoase, ale membrelor (polidactilie, degete flectate, unghii hiperconvexe, plantă convexă, picior strîmb), hernii; pumn strîns, cu degete suprapuse;

— *anomalii biologice: lobulația anormală a polinuclearelor, prelungiri sesile ale nucleilor neutrofilelor; persistența hemoglobinei fetale și embrionare* (Hb Gower 2), care dispare în mod normal după luna a treia de gestație (fig. 1.35 A și B);

— *dermatoglife* cu pliu palmar transvers, bucle radiale și arcuri crescute, unghiul atd în poziția t' sau t'', deplasarea triradiusului către marginea radială a mîinii;

— *cariotipul* arată o trisomie liberă, cu 47 XX (XY) + 13; în cazul translocației se notează t (13 q 14 q) și rar t (13 q 13 q).

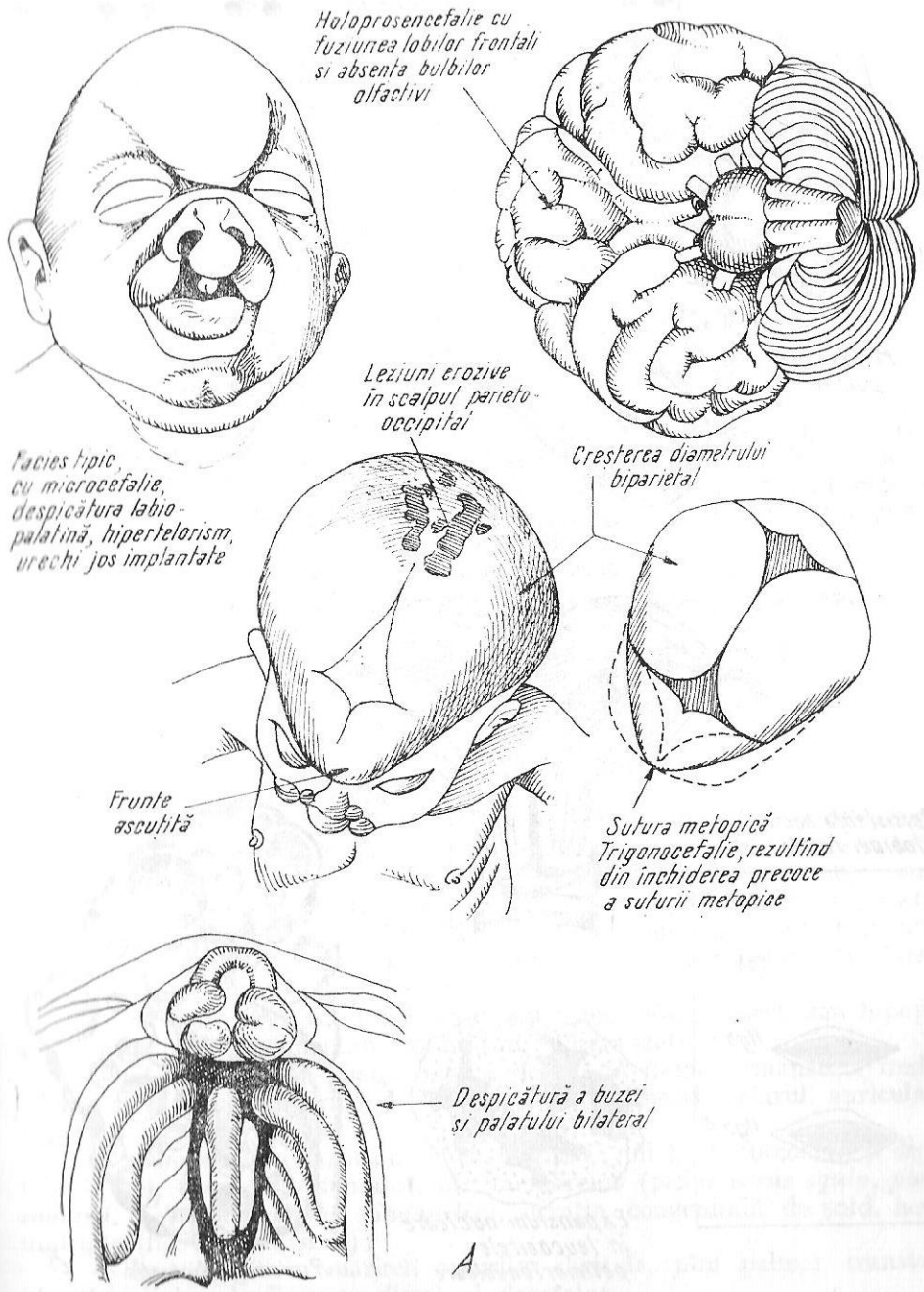


Fig. 1.35. — A — Sindromul Pătau (trisomia 13). Clinical Symposia, CIBA, 1983).

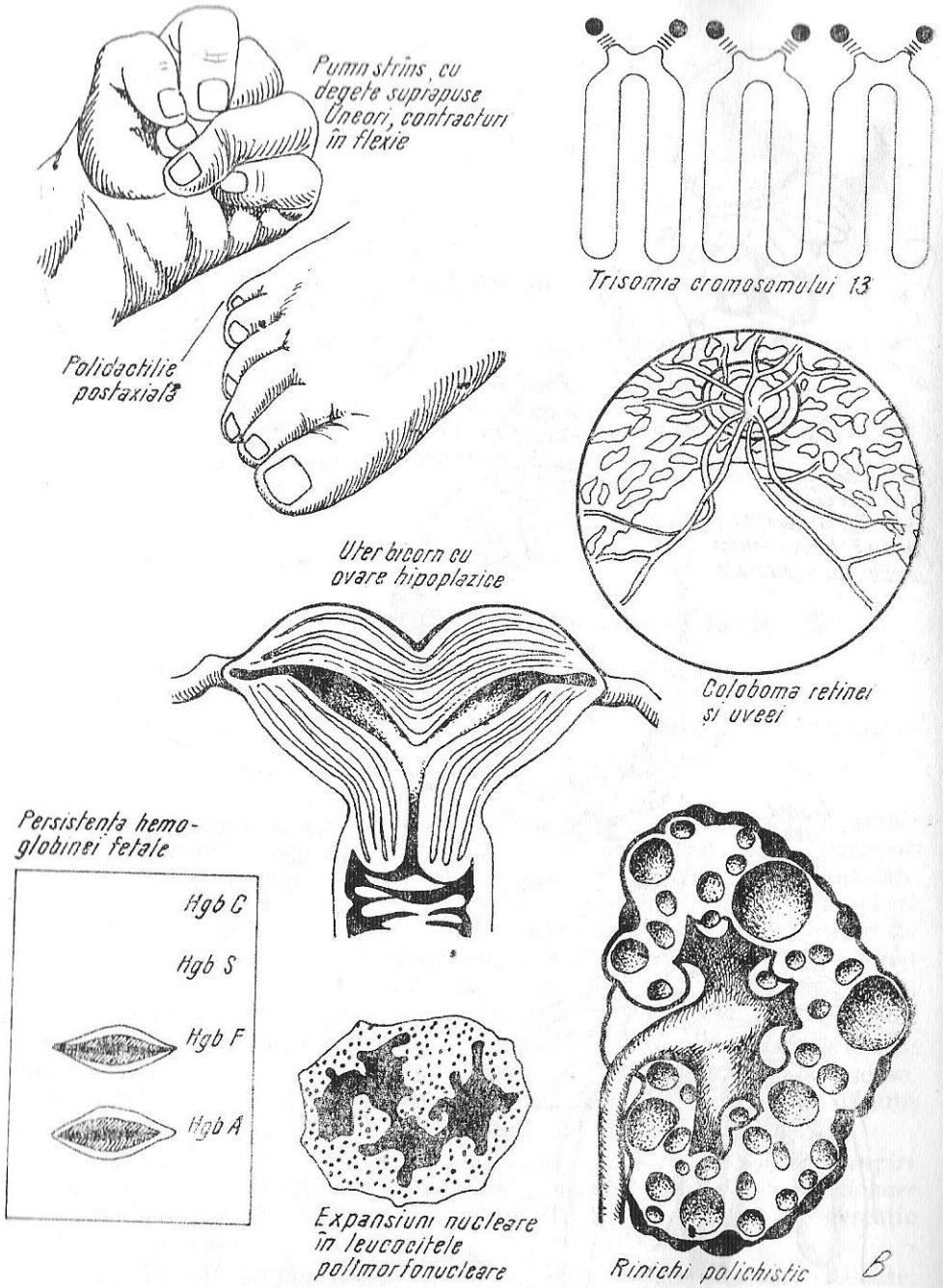


Fig. 1.35. — B — Sindromul Pătau (trisomia 13). (Clinical Symposia, CIBA, 1983).

1.4.4.2. DELEȚIA BRAȚULUI LUNG (sindromul 13 q–)

Descrisă de Lejeune în 1968, boala cuprinde:

— *dismorfie craniofacială cu*: microcefalie importantă, craniostenoză, hipertelorism cu proeminarea *masivului nasofrontal (profil de grec)*, microftalmie, coloboma iriană și coroidiană cu sau fără cataractă; urechi mari, deformate; *incisivii superiori sînt oblici în jos și înainte (incisivi „de iepure")*; mîini deformate, cu *absența policelui* (patognomonic) și clinodactilia degetului mic;

— *hipotonie generalizată*;

— *malformații* cardiace, genitale, imperforație anală sau fistulă rectovaginală;

— *encefalopatie* severă pînă la stare de inerție totală.

1.4.4.3. TRISOMIA CROMOSOMULUI 14

Realizează un tablou clinic cu microcefalie, frunte înaltă, hipertelorism, aplazia rădăcinii nasului, epicantus unilateral, asimetria fantelor palpebrale, buză superioară lungă, urechi mici, jos implantate și foarte conturate, gît scurt, torace în carenă, malformația extremităților; hipotrofie staturoponderală.

1.4.5. PATOLOGIA GRUPULUI E (cromosomii 16, 17, 18)

1.4.5.1. TRISOMIA CROMOSOMULUI 18 (sindromul Edwards)

Descrisă de Edwards în 1960, are o frecvență de 1/800 nou-născuți. Boala are o expresie clinică foarte complexă (vezi tabelul 1.12):

— *greutate mică la naștere;*

— înapoiere mintală gravă;

— *dismorfie craniofacială* caracterizată prin microcefalie discretă, *scafocefalie, frunte mică, hipoplazia arcadelor sprîncenoase, hipertelorism, epicantus*, fante palpebrale înguste, *microftalmie, coloboma*, opacități corneene; *nasul este scurt*, cu rădăcina lărgită; *gura este mică, triunghiulară*, bolta palatină ogivală; *microretrognație;* în 20% din cazuri se constată despicătura buzei și a palatului; *urechile sînt mari, jos implantate*, oblice, deformate *(urechi „de faun")*; *gîtul este scurt, palmat;*

— *anomalii toracice:* torace scurt, apendice xifoid absent sau hipoplazic; mameloane rudimentare, ombilicate lateralizate;

— *mîna în poziție patognomonică:* degete în flexie permanentă, ireductibilă, cu indexul acoperind degetul mijlociu și uneori inelarul, auricularul suprapus pe inelar;

— *malformații:* cardiace constante, renale (rinichi în potcoavă) și digestive (45%), osoase (vertebrale), ale membrelor (picior *varus equin, plantă convexă, haluce în ciocan, sindactilie)*, luxație congenitală de șold, hernii multiple (fig. 1.36 A și B);

— *dermatoglife* cu mărirea arcurilor digitale, pliu palmar transvers, absența pliului de flexiune distal al degetelor;

— *cariotipul* este 47 XX (XY) + 18, în trisomia liberă 80% din cazuri. Se cunosc și forme cu trisomie 18 parțială și trisomia 18 prin translocație. Vîrsta mamei este înaintată în formele libere.

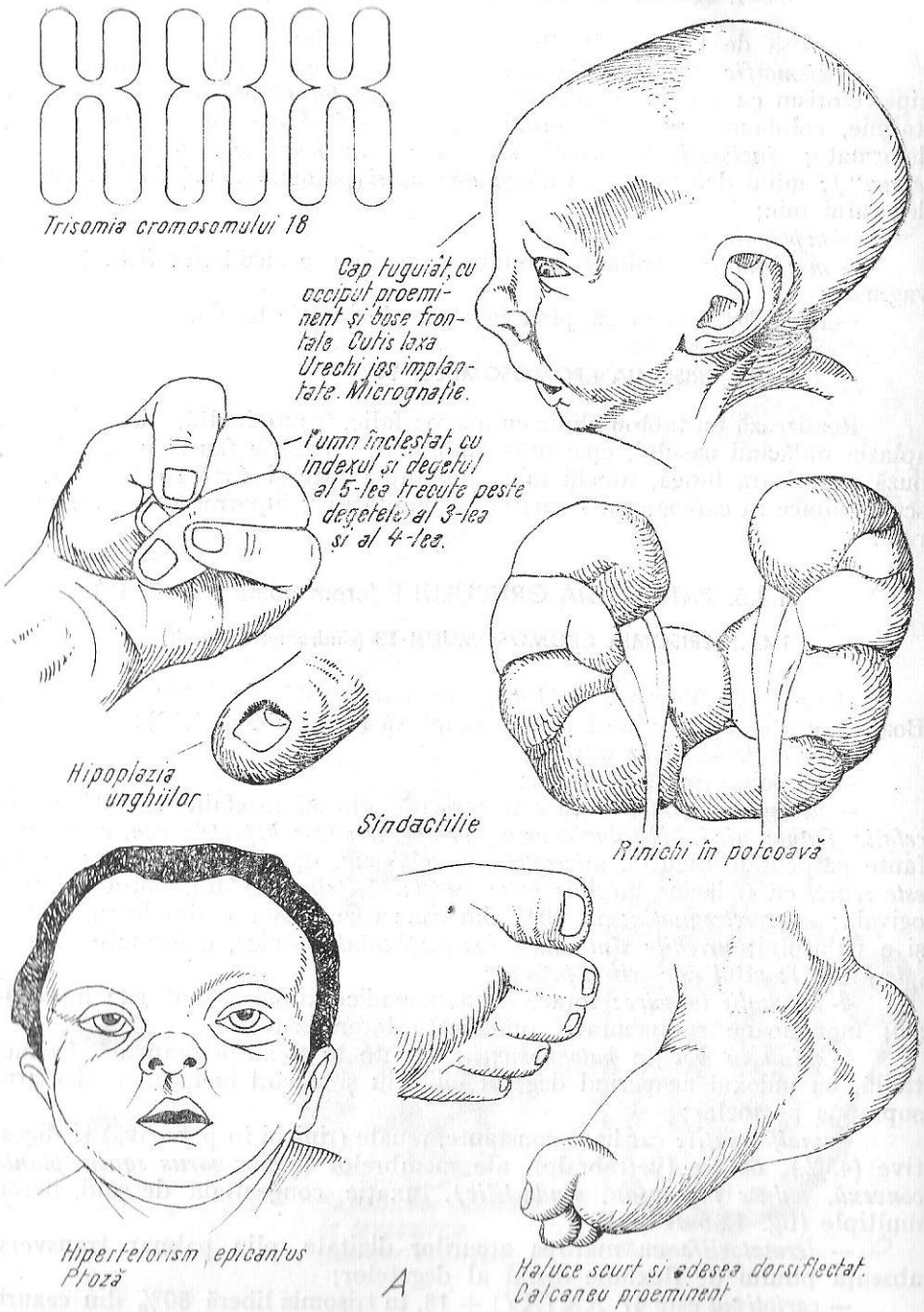


Fig. 1.36. — A — Sindromul Edwards (trisomie 18). (Clinical Symposia, CIBA, 1983).

1.4.5.2. DELEȚIA CROMOSOMULUI 18 (sindromul 18 q–)

Descrisă de Grouchy în 1964, boala se manifestă într-un cadru clinic și biologic complex:

— *dismorfie craniofacială:* microcefalie moderată, *retracția etajului mijlociu al feței; fante palpebrale oblice în jos și în afară,* șanțul nazal frontal foarte marcat; *ochii înfundați, marginea superointernă a orbitei foarte*

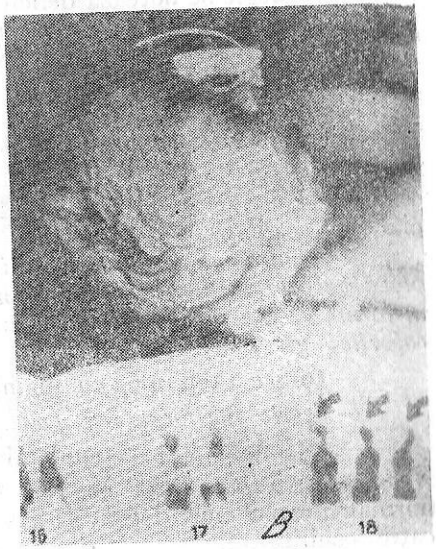


Fig. 1.36. — B — Fetiță nou-născută cu sindrom Edwards. Trisomie 18 liberă. Cariotip 47, XX,+18 (K. D. Bachmann și colab., 1978).

plată (cînd copilul plînge se formează două triunghiuri mici, cărnoase, supraorbitar, intern); nasul este scurt, *buza superioară este scurtă și plană,* fără arcul lui Cupidon, *comisurile bucale sînt coborîte,* cu noduli jugali în dreptul lor, *urechile înalt implantate,* cu deformări pavilionare (fig. 1.37);



Fig. 1.37. — Fetiță de 4 ani cu monosomie parțială 18q, deleție terminală. Neomutație. Cariotip: 46, XX, del (18) (q 2 1 → q ter). (K. D. Bachmann și colab., 1978).

— *modificări ale toracelui și membrelor:* mameloane foarte îndepărtate, fose subacromiale, degete lungi, fuziforme;

— *malformații* posibile: mai rar cardiace și renale, mai frecvent genitale;

— vocea aspră, răguşită; surditate uneori;

— encefalopatie severă, convulsii;

— *biologic* se notează deficit de IgA serică și salivară în 1/3 din cazuri;

— *dermatoglife* cu număr crescut de vîrtejuri pe pulpa degetelor;

— *cariotipul* este 46 XX (XY) 18 q; părinții pot avea cariotip normal prin translocație echilibrată.

1.4.5.3. SINDROMUL 18 p-

Descris tot de Grouchy în 1963, întruneşte un sindrom dismorfic asociat cu scăderea importantă a IgA serice, dar cu dermatoglife normale;

— *sindromul dismorfic craniofacial* cuprinde: hipertelorism, epicantus, *ptoză palpebrală, urechi jos implantate,* deformate, clăpăuge; *buza superioară în formă de „chipiu de jandarm"* cu arcul lui Cupidon bine marcat; *comisuri coborîte; gît scurt, palmat;*

— torace în pîlnie, cu mameloane foarte îndepărtate;

— *degete fuziforme cu police sus implantat;*

— întîrziere staturoponderală;

— *cariotipul* arată 46 XX (XY) 18 p-; părinții pot avea cariotipul normal în cazul unei deleții *de novo;* foarte rar, mozaic matern sau translocație echilibrată.

1.4.5.4. SINDROMUL 18 r, SAU CROMOSOM 18 INELAR

Se caracterizează prin pierdere de fragmente, malsegregație și schimb de cromatide. Sindromul asociază o encefalopatie severă cu deficit de IgA (semne de 18 q-, sau 18 p-).

1.4.6. PATOLOGIA GRUPULUI F (cromosomii 19, 20)

S-au descris trisomia 19 q și trisomia 20 p, ambele cu patologie săracă.

1.4.7. PATOLOGIA GRUPULUI G (cromosomii autosomali 21, 22 și cromosomul Y)

Patologia cromosomului Y este descrisă la capitolul gonosomopatiilor.

1.4.7.1. TRISOMIA CROMOSOMULUI 21 (sindromul Down)

Menționată de Esquirol în 1838, boala a înregistrat prima descriere în 1946, cînd Seguin a numit-o „idioție furfuracee". În aceeași perioadă Langdon Down aprofundează latura întîrzierii psihomotorii, o consideră ca o „tară" rasială redeşteptată și denumeşte boala „idioție mongoliană". În 1959 Lejeune, Gautier și Turpin descoperă aberația cromosomică și afecțiunea devine trisomia 21 sau sindromul Down.

Incidența bolii este de 1,5—1,8/1 000 de nou-născuți vii (sau 1/700) cu variații care țin de patrimoniul genetic, modul de viață, factorii ecologici. *Vîrsta maternă* joacă un rol important în formele cu trisomie liberă. Vîrsta medie a mamelor cu copii afectați este de 34 ani (German J., 1980). Riscul de a avea un copil cu sindrom Down crește după un model exponențial: 1/1 000 înainte de 30 de ani, 2—5/1 000 între 35 și 39 ani, 5—10/1 000 între 40 și 44 de ani, 10—20/1 000 după 45 ani. Prin îmbătrînire, anafaza prelungindu-se, riscul ca unii factori (virali, fizici sau chimici) să lezeze fusul cromatinian, crește proporțional cu vîrsta mamei. Tot în corelație cu vîrsta mamei se consideră și riscul producerii trisomiei 21 sub acțiunea radiațiilor ionizante. Raportul pe sexe este de 3 băieți la 2 fete.

Predispoziția pentru sindromul Down în familiile cu boli autoimune este susținută de găsirea unor titruri crescute de anticorpi antitiroidieni la mamele și surorile indivizilor bolnavi. Și această observație se corelează cu vîrsta mamei, frecvența producerii de autoanticorpi și de aneuploidii crescînd paralel cu îmbătrînirea.

Aspectul clinic este dominat de sindromul dismorfic asociat cu malformații și debilitate mintală (tabelul 1.12). *Dismorfia carniofacială* cuprinde: *craniul mic,* fără microcefalie reală, *occiput plat, față lată, rotundă* (lunară). *Fantele palpebrale* sînt scurte, *oblice în sus și în afară,* epicantus, *baza nasului lărgită* (hipoplazie osoasă), dînd aspectul înşelător de hipertelorism. Irisul poate prezenta în interiorul marginei interne o coroană de puncte albicioase *(petele Brushfield).* Pupila poate fi excentrică. Sînt posibile blefaroconjunctivita, absența cililor, lagoftalmia și ectropionul. De asemenea, tulburările de refracție și *strabismul convergent. Nasul este scurt, cu rădăcina etalată,* orificiile narinare sînt largi, deschise înainte. *Urechile, mici,* au pavilionul răsfrînt și deformat. Gura este mică, cu *buze groase, limba este voluminoasă cu glosită furfuracee la sugar, plicaturată,* cu aspect scrotal. Bolta palatină este ogivală, amigdalele hipertrofice, dentiția neregulată. Părul este distrofic, rar, casant.

— *Anomalii ale trunchiului și membrelor: gîtul* este scurt, cu *pielea laxă,* toracele este evazat, abdomenul este proeminent cu *hernii* și diastaza drepților abdominali. Membrele scurte, cu *mîna pătrată,* străbătută pe palmă de mici șanțuri cu *pliu palmar unic, degete mici și groase, cu clinodactilia degetului 5* și cu brahimezofalangie. Picioarele sînt scurte și late; *halucele depărtat de celelalte degete* printr-un spațiu care se prelungeşte cu un șanț profund pe fața plantară. *Planta are aspect plisat.* Uneori se constată *sindactilia degetelor 2 și 3. Hipotonie* generalizată, *hiperlaxitate ligamentară.* Acrocianoză prin tulburări de circulație (fig. 1.38 A, B, C).

Malformații. Mai frecvent întîlnite sînt malformațiile cardiace (30—50%), oculare: cataractă — (50%), digestive (stenoza duodenală); osoase: absența coastei a 12-a, scurtarea celui de al treilea metacarpian, anomalii de bazin, turtirea marginilor inferioare ale osului iliac, lărgirea și evazarea aripilor iliace, *coxa valga* bilateral, reducerea unghiurilor iliace și acetabulare, *genu valgum,* picior plat.

Debilitatea mintală, constantă, se accentuează cu vîrsta. Afectivitatea și memoria vizuală sînt păstrate. Copiii sînt hiperemotivi, afectuoși, capricioși, sensibili la muzică. Puterea de abstractizare și atenția sînt foarte scăzute (QI sub 60). Facultățile intelectuale scăzute permit doar

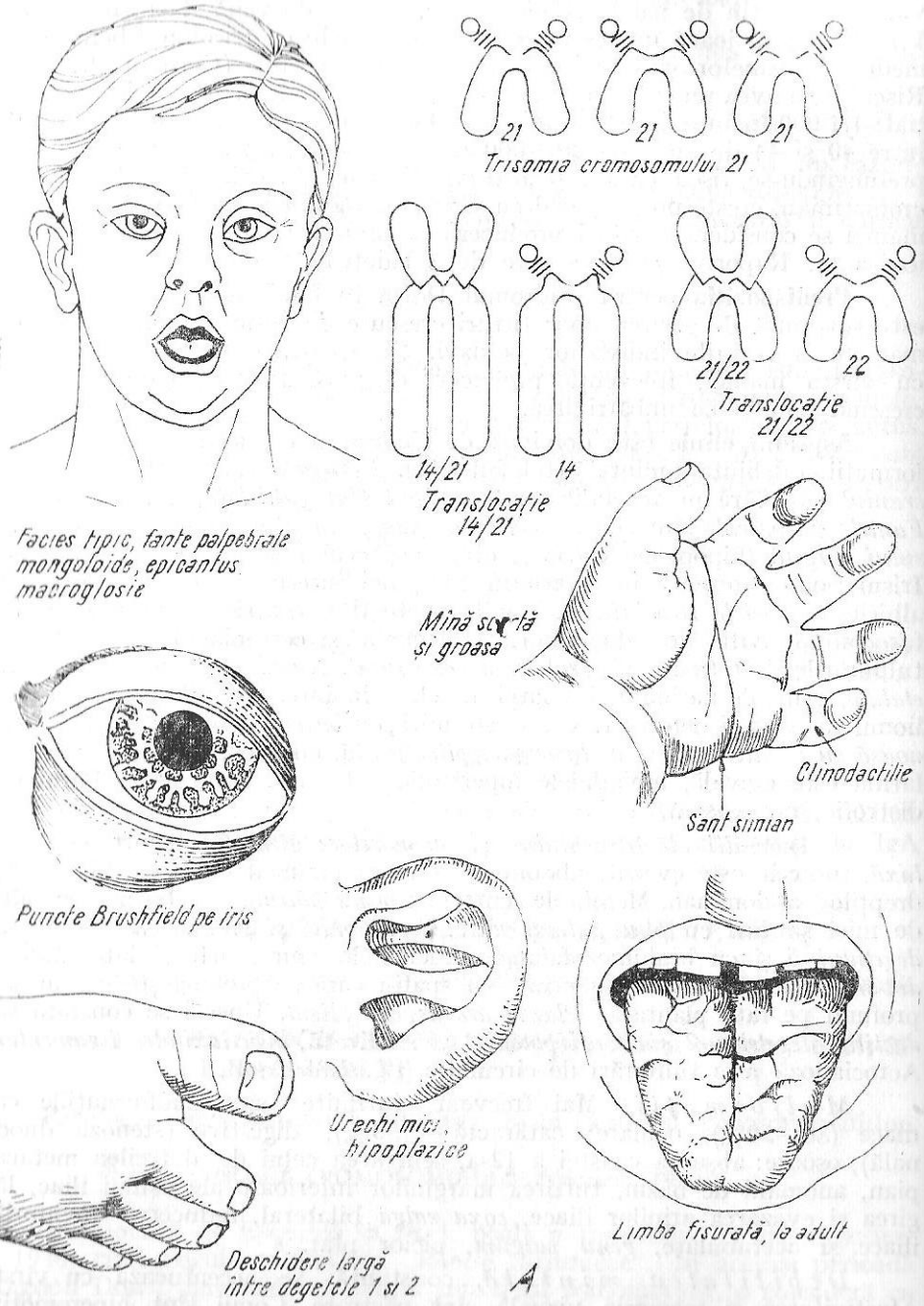


Fig. 1.38. — A. Sindromul Down (trisomie 21).



Fig. 1.38. B — Băiat de 5 ani cu sindrom Down. Trisomie liberă. Cariotip: 47, XY, +21. C — *Cariotip cu trisomie 21 liberă.*

într-un număr mic de cazuri o integrare în viața socială și practicarea unor deprinderi manuale.

Cei care supraviețuiesc prezintă o hipotrofie staturoponderală (statura medie este de 144 cm la fete și 154 cm la băieți), pubertate tardivă, îmbătrînire precoce. Durata medie de viață este de 16,2 ani la naștere, crește la 22,7 ani la 1 an și la 26,7 ani dacă individul a supraviețuit pînă la vîrsta de 5—9 ani. Bărbații afectați sînt sterili. Fetele au fertilitate foarte redusă.

Anomaliile biologice descrise în sindromul Down sînt reprezentate de creşterea unor enzime leucocitare: fosfataze alcaline, fosfataze acide, galactozo-1-fosfat-uridiltransferaza, G_6PD. În eritrocite se constată creşterea superoxid-dismutazei (S.O.D.), condiţionată de supradozajul genic. În urină, eliminarea unor metaboliţi ai triptofanului este redusă. Capacitatea de apărare antiinfecţioasă este redusă. Riscul pentru leucemie este de 20 ori mai mare decît în populaţia generală.

Dermatoglifele se caracterizează prin: pliu palmar transvers (unic), bilateral în 26% din cazuri şi unilateral în 15% din cazuri; triradius axial în poziţia „t" (75% din cazuri); buclă hipotenariană (50%); bucle cubitale de mărime mare.

Cariotipul este modificat în funcţie de cele trei posibilităţi genetice: trisomie liberă (94%) în care cariotipul este 47 XX (XY) interval 21+; trisomie în mozaic (2%), trisomie cu translocaţie 4%, interesînd 2 cromosomi 21 (35%) şi cromosomii 21 şi 14 (34%); exemplu: 46 XXt (14,1). În mozaicuri aspectul clinic poate fi atenuat dacă proporţia celulelor cu cariotip normal este mai mare.

Translocaţiile pot fi moştenite sau produse *de novo* (55% din translocaţiile pe un cromosom din grupul D).

Recurenţa familială a trisomiei 21 este rară. Ea se produce numai în cazul cînd unul din părinţi poartă o translocaţie echilibrată sau — foarte rar — al unui mozaic cromosomal. Recurenţa este de 100% pentru translocaţie 21/21, de 16% pentru celelalte translocaţii (D/21 sau 21/22), cînd mama este purtătoare, de 5% cînd tatăl este purtător (Duca Marinescu, 1983). În afara translocaţiilor şi mozaicului parental, riscul recurenţei este de 1—2% pentru o femeie care a avut un copil cu trisomie 21, înainte de vîrsta de 30 de ani.

Tratamentul se axează pe factori educativi, de mediu familial şi în unităţi de recuperare neuropsihomotorie şi pe aplicarea unor tratamente cu tonice generale.

1.4.7.2. DELEŢIA UNUI CROMOSOM DIN GRUPA G (21, 22) SAU MONOSOMIA G

Întruneşte un tablou clinic format din:

— *dismorfie craniofacială:* microcefalie, fante palpebrale oblice în jos şi în afară („antimongoliene"), blefarofimoză, cataractă, persistenţa membranei pupilare, hipertelorism, rădăcina nasului este proeminentă, micrognaţie, urechi jos implantate, cu cartilagiu dur;

— *malformaţii:* cardiace, digestive, renale, genitale;

— *hipotrofie staturo-ponderală,* hipertonie musculară;

— *biologic:* trombopenie, eozinofilie, hipogammaglobulinemie;

— *dermatoglife* cu creste dermice foarte marcate, triradius axial în poziţia t'; triradius subdigital foarte distal;

— *cariotipul* poate arăta deleţia regiunilor juxtacentromerice a unui cromosom 21 sau deleţia unui cromosom 22.

Tabelul 1.12

Principalele caractere clinice ale celor trei trisomii mai frecvente (Nelson, 1983)

Semne caracteristice	Trisomia 21 (Sindrom Down)	Trisomia 18 (Sindrom Edwards)	Trisomia 13 (Sindrom Pătau)
1	2	3	4
Generale	Retard psihomotor; Hipotonie	Retard mintal, hipertonie; retard staturo ponderal; greutate mică la naştere	Retard mintal şi staturo-ponderal; hemangioame; Hb fetală persistentă; incluzii în nucleii leucocitelor neutrofile
Craniu-faţă	Occiput plat; epicantus; fante palpebrale oblice; iris pătat, macroglosie, urechi mari şi deformate, nas turtit	Occiput proeminent, micrognaţie; urechi jos implantate şi cu anomalii de formă	Microcefalie; buză de iepure ± fantă palatină; anomalii ale liniei mediane pe pielea păroasă a capului; microftalmie, coloboma; surditate aparentă; urechi jos implantate şi malformate
Torace	Cardiopatii congenitale, în special defecte septale	Cardiopatii congenitale: CIV, canal arterial persistent; torace scurt	Cardiopatii congenitale: CIV, canal arterial persistent
Abdomen şi bazin	Unghiuri acetabulare diminuate, penis mic, criptorhidie	Rinichi în potcoavă; criptorhidie; limitarea abducţiei coapselor; hernie inghinală sau ombilicală	Rinichi polichistic, uter bicorn; criptorhidie
Mîini şi picioare	Mîini late şi scurte; pliu palmar transvers; hipoplazia falangei medii a degetului 5; depărtare între haluce şi degetul 2	Deformarea degetelor în flexie; haluce gros şi scurt în dorsiflexie; picior plat, picior valg	Polidactilie, unghii convexe, pliu palmar unic
Alte simptome frecvente	Boltă palatină ogivală; strabism; gît scurt; dinţi mici; limba cu şanţuri; atrezie intestinală; imperforaţie anală	Buză de iepure ± fantă palatină; anomalii oculare; pliu palmar unic; hipoplazia unghiilor; mameloane depărtate; gît palmat; arteră ombilicală unică	Deformarea degetelor în flexie; arteră ombilicală unică; margini supraorbitare turtite; micrognaţie; police retroflectat; picior valg.

1.4.7.3. TRISOMIA CROMOSOMULUI 22 (sindromul Schmidt-Fraccaro sau sindromul Coloboma şi atrezia anală)

Se manifestă prin coloboma irisului („ochi de pisică"), atrezie anală, retard psihomotor, dismorfie cranio-facială (hipertelorism, fantă antimongoliană, micrognaţie, urechi jos implantate, despicătura palatului), deformări ale membrelor inferioare. Cariotip 47 XX (XY) 22+.

Tabelul 1. 13

Principalele aspecte clinice ale sindroamelor de deleție (Nelson, 1983)

Aspect	4 p −	5 p−	18 p −	18 q −	13 q−
1	2	3	4	5	6
General	Greutate mică la naștere; *retard* mintal grav; întîrziere osoasă	Greutate mică la naștere; „mieunat de pisică"; *retard* mintal	Greutate mică la naștere; *retard* mintal variabil; talie mică; aspect turnerian	Greutate mică la naștere; *retard* mintal grav, convulsii, hipotonie	Greutate mică la naștere; *retard* mintal grav; întîrziere de creștere
Craniu, față	Microcefalie; hipertelorism; epicantus; ptoză; coloboma; nas ascuțit; despicătură palatină; micrognație; urechi malformate	Microcefalie; cap rotunjit; hipertelorism; epicantus; fante palpebrale antimongoliene; micrognație; urechi jos implantate și malformate, diverticuli preauriculari	Hipertelorism; epicantus; nas turtit; micrognație; urechi voluminoase, jos implantate	Microcefalie; anomalii oftalmologice; buze groase, maxilar proeminent, atrezia canalelor auriculare	Microcefalie; trigonocefalie; nas turtit, hipertelorism; ptoză, epicantus; microftalmie, coloboma, retinoblastom; micrognație
Torace		Uneori cardiopatie congenitală		Uneori cardiopatie congenitală, coaste supranumerare	Cardiopatie congenitală
Bazin și abdomen	Hernie inghinală; fosete sacrate; hipospadias; criptorhidie	Hernie inghinală; Diastaza dreptilor; aripi iliace mici		Penis mic; criptorhidie; organe genitale externe hipoplazice (la sexul feminin)	Displazia coapselor; criptorhidie
Mîini și picioare		Metacarpiene sau metatarsiene scurte; sindactilie parțială; picior plat; pliu palmar transvers	Mîini pătrate; police sus implantat; dermatoglife cu număr important de creste	Degete lungi; implantare anormală a halucelor; dermatoglife cu număr important de creste	Hipoplazia sau absența policelui; clinodactilie a degetului 5; sindactilia halucelor

1.5. ANOMALIILE CROMOSOMILOR SEXUALI

1.5.1. CLASIFICARE

I. *Anomalii prin deviație de la formula 46 XX la femeie*

A. De număr:
1. Sindromul triplo X; XXX
2. Alte polisomii X; 48 XXXX; 49 XXXXX
3. Monosomia X (45 XO; sindromul Turner)
4. Mozaicuri X/XX; X/XXX; X/XX/XXX

B. De structură:
— Izocromosom X
— Cromosom X în inel
— Deleție a brațului scurt

II. *Anomalii prin deviație de la formula 46 XY la bărbat*

A. Legate de cromosomul *X*:
1. Sindromul Klinefelter; 47 XXY
2. Alte polisomii: 48 XXXY; 49 XXXXY
3. Bărbați XX

B. Legate de cromosomul *Y*
— Sindromul XYY
— Alte polisomii Y: 48 XYYY; 49 XYYYY
48 XXYY; 49 XXXYY

III. *Anomalii cromosomice și anomalii ale diferențierii*
— Formula XY/XX
— Formula X/XY

IV. *Triploidia:* 69 XXY

1.5.2. ANOMALII PRIN DEVIAȚIE DE LA FORMULA 46 XX LA FEMEIE

1.5.2.1. ANOMALII DE NUMĂR ÎN FORMULA 46 XX

1.5.2.1.1. Sindromul triplo X

În populația generală acest sindrom are o frecvență de 1/1 000; în categoria bolnavilor mentali se întîlnește mai frecvent (4/1 000).

Clinic, se manifestă prin sindrom dismorfic discret, greu de încadrat și inconstant, malformații de gravitate variabilă. În unele cazuri, sterilitate: QI = 50—75.

Cariotipul arată 47 XXX. Descendenții acestor femei au cariotipul 47 XXX sau 47 XXY, uneori cu trisomia cromosomului 21.

1.5.2.1.2. Alte polisomii de tipul 48 XXXX, 49 XXXXX

Aceste polisomii au un corespondent clinic caracterizat prin debilitate mintală de diferite grade, hipertelorism, fante palpebrale oblice în sus și în afară, accentuarea rădăcinii nazale, malformații dentare, urechi jos implantate, gît scurt, clinodactilie a degetului 5, anomalii ale halucelui. Uneori se notează aspectul fals de trisomie 21 asociat cu debilitate mintală.

Tabelul 1.14

Modificările fenotipice opuse din trisomiile și monosomiile parțiale la nivelul aceluiași braț cromosomal (Duca-Marinescu, 1983)

4 p+	4 p−
frunte plată	frunte proeminentă
glabelă proeminentă	glabelă largă, plată
nas proeminent, vîrf bulbos	nas ascuțit
bărbie masivă, rotundă	microretrognație
gît scurt	gît lung și subțire
dermatoglife : exces de vîrtejuri	exces de arcuri
9 p+	9 p−
brahicefalie	trigonocefalie
enoftalmie	exoftalmie
fante palpebrale oblice în jos și în afară	fante palpebrale oblice în sus și în afară
nas proeminent	nas plat
orificii nazale orientate în jos	orificii nazale orientate anterior
buza superioară scurtă	buza superioară lungă
brahimezofalangie	dolicomezofalangie
dermatoglife : număr redus de vîrtejuri	exces de vîrtejuri
21 p+	21 − (mozaic)
21 q +(q 22)	21 q − (del 21 q 22)
hipotonie și hiperlaxitate ligamentară	hipertonie
epicantus	blefarocalazie externă
fante palpebrale oblice în sus și în afară	fante palpebrale oblice în jos și în afară
pete Brushfield	persistența membranei papilare
urechi cu pavilion și concă mică și conduct extern îngust	urechi cu pavilion mare, cu concă largă și conduct auditiv extern larg
hipoplazia oaselor proprii ale nasului	arc nazal foarte dezvoltat
unghiuri acetabulare și iliace mici, index iliac 51° (normal 79°)	unghiuri acetabulare și iliace foarte mici. Index iliac 90°
dermatoglife : creste imature triradius în t'' și pliu palmar transvers	vîrsta : triradius axial în t' și pliuri palmare normale

1.5.2.1.3. Sindromul Turner sau monosomia X (45 X) (sindromul XO, monosomia ovariană)

Modificările somatice au fost descrise de Turner în 1938. Albright menționează în 1942 creșterea valorilor FSH, ceea ce pledează pentru apartenența ovariană și nu hipofizară a tulburărilor endocrine. În 1954 Wilkins a demonstrat absența corpusculului Barr și în 1959 Ford a descris cariotipul monosomic 45 X, prin pierderea unui cromosom sexual (hipogonadism primar).

Incidența este de 0,4/100 nou-născuți vii. Numai aproximativ 5—10% din purtătorii acestei anomalii se nasc, restul (90%—95%) fiind eliminați prin avort spontan. În sezonul mai-octombrie se nasc 2/3 din cazuri (incidență sezonieră).

Tabloul clinic este particular în raport cu vîrsta.

La nou-născut se constată *limfedem al extremităților*, cu adînciturile profunde la pliurile de flexiune, *pterygium colli* și dismorfie craniofacială: hipertelorism, epicantus, microretrognație, boltă palatină ogivală, urechi jos implantate și deformate. Limfedemul dispare sau se atenuează în 6—24 luni.

La copilul mic se remarcă o reducere a vitezei de creștere (—4 deviații standard), vîrstă osoasă întîrziată. Progresiv, se instalează un *nanism armonios* care nu este nici hipofizar, nici hipotiroidian.

Sindromul dismorfic poate cuprinde: ptoză palpebrală, epicantus, urechi jos implantate, microretrognație, *pterygium colli*.

Tegumentele sînt *laxe* și pot prezenta *nevi pigmentari*. Există o tendință la cicatrice cheloide.

Toracele este cilindric, cu *îndepărtarea importantă a mameloanelor* care sînt hipoplazice și uneori ombilicate.

Membrele pot fi deformate: *cubitus valgus*, mîini și picioare scurte, pătrate, brahimetacarpie în al 4-lea metacarpian (semnul Archibald), clinodactilie la degetul 5, hipocratism digital. Uneori se notează pliuri interdigitale (fig. 1.39).

Malformațiile organice sînt frecvente: urinare, în 50% din cazuri (ureter bifid, rinichi în potcoavă, hipoplazie renală) și cardiovasculare, în 27% din cazuri (comunicări inter-ventriculare, dextrocardie, HTA esențială).

Tulburări senzoriale: miopie severă, cataractă congenitală, tulburarea vederii pentru culori. Surditate de percepție.

Manifestări osoase. Vîrsta osoasă este întîrziată în raport cu vîrsta cronologică. Osteoporoza este frecventă. La genunchi se poate constata proeminența marginii interne a platoului tibial (care are o suprafață oblică în jos și înăuntru) asociată cu alungirea verticală a condilului femural intern (semnul Kosovicz, manifestat după vîrsta de 6 ani). Hiperostoză frontală internă, apofize clinoide foarte dezvoltate, hemivertebre, sindrom Klippel-Feil (fuziunea vertebrelor cervicale).

Tulburări endocrine: perturbări de glicoreglare, tiroidită Hashimoto (tiroidită cronică limfocitară.)

La adolescent. Pe lîngă nanism și malformații se remarcă tendința la obezitate, inversarea raportului bitrohanterian și biacromial. Sindromul gonadic observat la această vîrstă se caracterizează prin amenoree primară, absența caracterelor sexuale secundare. Organele genitale interne sînt hipoplazice.

Biologic se constată absența estrogenilor urinari, hipergonadotrofinurie (peste 100 U.S./24 h).

Debilitatea mintală este prezentă în 15% din cazuri.

Dermatoglife: triradiusul axial este în poziția t' sau t''; figurile tenariene și hipotenariene sînt mai frecvente decît la normali. Buclele și vîrtejurile sînt mai mari pe pulpele digitale, cu număr crescut de creste dermice.

Testul Barr este negativ.

Cariotipul este de 45 XO în majoritatea cazurilor. Cromosomul X este mai frecvent matern decît patern. Vîrsta mamei nu influențează apariția anomaliei. Aberația cromosomică s-ar datora nondisjuncției meiotice. S-au descris mozaicuri XO/XX cu manifestări clinice mai puțin pronunțate. S-au mai descris cariotipuri XXp-, XXq- și X, i (Xq) (tabelul 1.15).

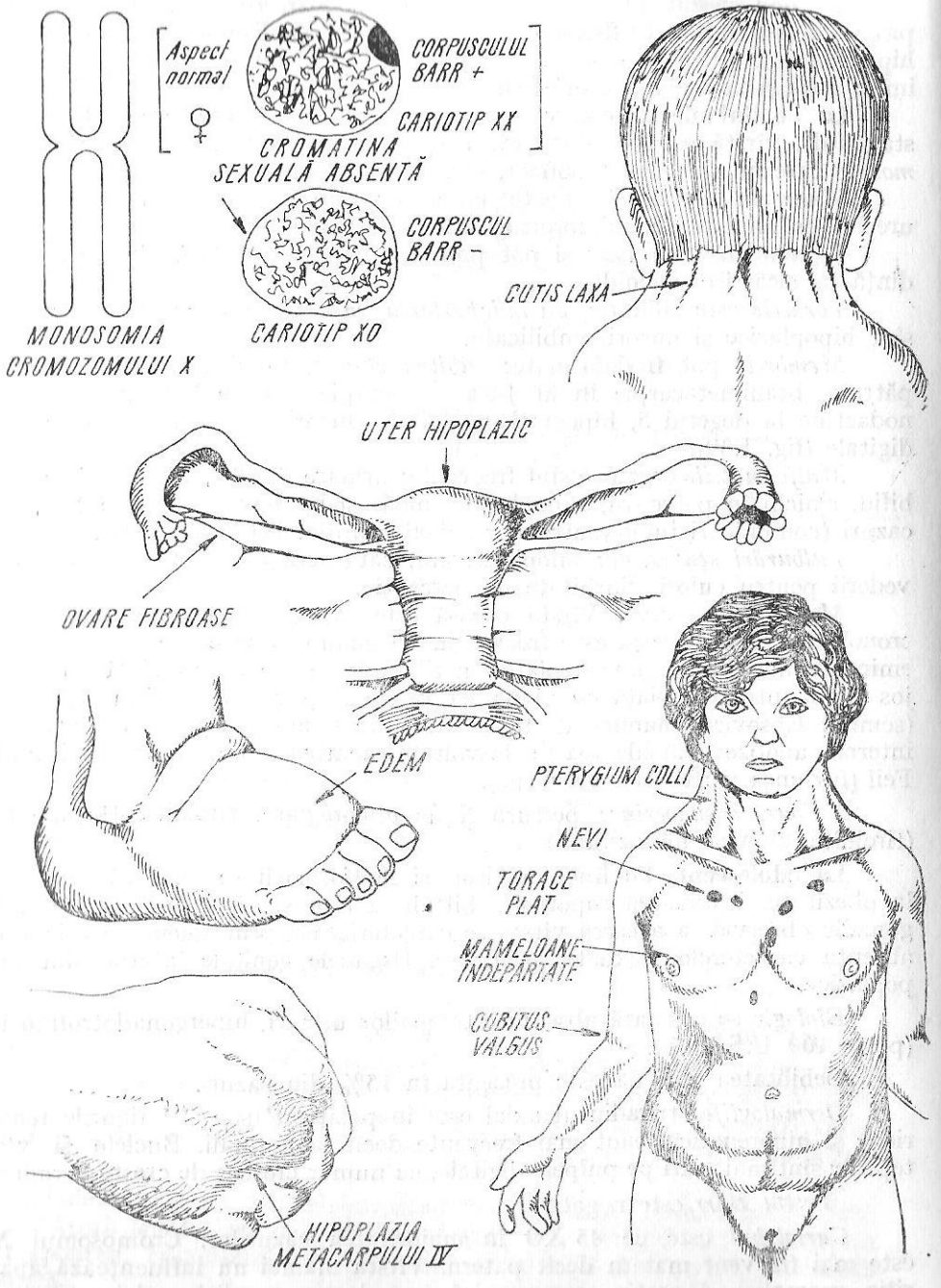


Fig. 1.39. — Sindromul Turner (XO). (Clinical Symposia CIBA, 1983).

Tabelul 1.15

Comparație între anomaliile fenotipului și cariotipului în sindromul Turner
László J., Gaál M., 1977)

Fenotip	Cariotip			
	XXp 7 cazuri	XXq— 14 cazuri	X, 1 (Xq) 13 cazuri	XO 117 cazuri
Statură mică	100%	64%	92%	100%
Gonade nedezvoltate	100%	100%	100%	100%
Infantilism	100%	92%	69%	100%
Gît scurt, inserție joasă a părului la ceafă	100%	28%	65%	90%
Gît palmat	14%	0%	7%	54%
Torace lățit	42%	28%	53%	80%
Obezitate	20%	0%	76%	0%
Limfedem	0%	0%	7%	39%
Boli congenitale de cord	0%	0%	0%	21%
Anomalii de tract urinar	50%	7%	38%	40%
Strabism	—	—	53%	—

Cînd tabloul clinic de sindrom Turner se asociază cu cariotip normal, la ambele sexe, se vorbește de fenotip Turner familial sau sindrom pseudo-Turner, sindrom Turner masculin, sindrom Noonan.

Tratamentul cu hormoni estrogeni de substituție se începe la vîrsta de 13—15 ani. După apariția menstruației se recomandă asocierea progesteronului. Tratamentul chirurgical se adresează unor malformații (cardiace, renale, ocluare).

1.5.2.1.4. Mozaicuri X/XX, X/XXX, X/XX/YXX

Clinic, fenotipul este dominat de clona 45 X, de unde și manifestările asemănătoare sindromului Turner, cu grad mare de variabilitate. Se notează o predispoziție la avorturi.

1.5.2.2. ANOMALII DE STRUCTURĂ

Cele mai frecvente remanieri de structură se observă la brațul lung al cromosomului X (izocromosom) și sub forma cromosomului X în inel, asociat cu cariotip 45 X. Rareori se constată deleția brațului scurt sau mozaic.

Tabloul clinic cuprinde o dismorfie necaracteristică fără tulburări de creștere. În deleție gonadele sînt înlocuite de o bandeletă fibroasă, asemănătoare cu cea din sindromul Turner.

1.5.3. ANOMALII PRIN DEVIAȚIE DE LA FORMULA 46 XY LA BĂRBAT

1.5.3.1. ANOMALII LEGATE DE CROMOSOMUL X

1.5.3.1.1. Sindromul Klinefelter (XXY)

Descris de Klinefelter, în 1942, sindromul se întîlnește cu o frecvență de 1/700 de nou-născuți masculini în populația generală și cu o frecvență mai mare la categoria deficienților mintali.

BIBLIOTECA MEDICALĂ

Tabloul clinic se complică cu vîrsta.

Înainte de pubertate se constată dismorfie discretă, *creşterea staturală neobişnuită, debilitate mintală*, anomalii ale organelor genitale. La pubertate se asociază *ginecomastia*, se constată *impuberism, hipogonadism* şi *sterilitate.*

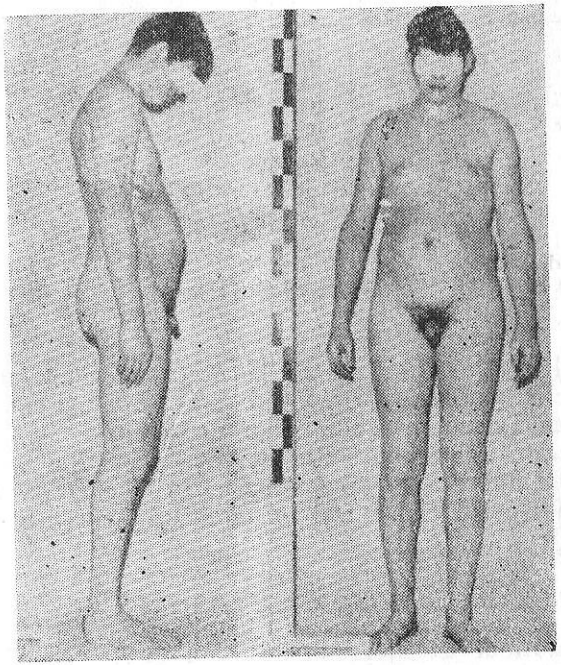


Fig. 1.40.—Sindrom Klinefelter la un băiat de 16 ani. Statură înaltă; aspect ginoid; hipogenitalism; cariotip: XXY (K. D. Bachmann şi colab., 1978).

Testiculii sînt mici în raport cu scrotul. Musculatura este hipotrofică. Ţesutul grăsos se depune după modelul *ginoid*. Diametrul bitrohanterian este mărit. Pe fondul deficitului mintal se poate manifesta comiţialitatea clinică (fig. 1.40).

Biologic, se pune în evidenţă o scădere a 17 corticosteroizilor şi o creştere a gonadotrofinelor în urină. În sînge se remarcă o creştere a valorilor FSH şi LH (paralel cu reducerea testosteronului). Biopsia testiculară arată sclerohialinoza tubilor seminiferi şi hiperplazia celulelor Leydig. În formele cu cariotip XXY, corpusculul Barr este prezent.

Cariotipul poate fi XXY, în 60% din cazuri, sau în mozaic, XY/XXY. Ancheta genetică poate arăta vîrsta înaintată a mamei, frecvenţa gemelarităţii şi a maladiilor autoimune în familie. În 63% din cazuri cromosomul X suplimentar determinat de nondisjuncţie este de origine maternă şi în 27% din cazuri provine de la tată.

1.5.3.1.2. Alte polisomii

Formula 48 XXXY determină un fenotip asemănător sindromului Klinefelter, dar cu debilitate mintală şi sindrom dismorfic mai accentuate. Se notează prezenţa sinostozei radiocubitale, limitarea supinaţiei şi pronaţiei antebraţului.

Formula 49 XXXXY a fost descrisă de Fraccaro în 1960. Tabloul clinic este complex, cuprinzînd:

— *sindrom dismorfic cranio-facial:* craniul mic şi rotund, occiput plat, facies lunar, hipertelorism, fante palpebrale oblice în sus şi în afară, rădăcina nasului turtită, urechi mari, deformate, gură mare;

— *torace cilindric, clinodactilie* a degetului al 5-lea;

— *sinostoză radiocubitală* (caracteristică gonosomopatiei);

— *sindrom gonadic:* penis mic, ectopie testiculară, scrot hipoplazic; biopsia testiculară arată reducerea diametrului tubilor seminiferi, număr redus de celule Leydig, rare spermatogonii;

— *hipotonie musculară şi întîrziere staturoponderală*;

— *encefalopatie severă* (QI = 38, în medie), proporţională cu creşterea numărului de cromosomi X.

1.5.3.1.3. Bărbaţi 46 XX

Sindromul, descris în 1967, asociază în fenotipul masculin, modificările gonadice, biologice şi de profil psihosexual cunoscute în sindromul Klinefelter.

Explicaţia masculinizării coexistente cu cariotipul XX ar fi dată de translocarea unor gene masculinizante pe cromosomul X. După altă ipoteză, embrionul ar prezenta un cariotip XXY, cu pierderea ulterioară a cromosomului Y.

1.5.3.2. ANOMALII ALE CROMOSOMULUI Y

1.5.3.2.1. Sindromul XYY (disomia Y)

Se întîlneşte cu o frecvenţă de 1,5/1 000 în populaţia generală, de 2,3—8/1 000 în unităţile medico-pedagogice şi de 12,3/1 000 în mediul penitenciar.

Clinic realizează o dismorfie nespecifică: acnee rebelă, modificări radiologice osoase ale membrelor superioare. La pubertate se remarcă talia înaltă şi fertilitatea scăzută. Descendenţii pot prezenta trisomie 21. Se asociază tulburări de comportament de grade variabile, mergînd pînă la acte de delincvenţă, uneori cu caracter sexual (agresiune sexuală, homosexualitate, piromanie).

Cariotipul este XYY, cromosomul Y avînd extremitatea distală a braţului lung foarte fluorescentă (corpuscul strălucitor).

1.5.3.2.2. Alte polisomii Y

Aceste polisomii Y sînt de ordinul 48 XYYY, 49 XYYYY, 48 XXYY, 49 XXXYY.

1.5.4. ANOMALII GONOSOMICE ŞI ANOMALII ALE DIFERENŢIERII SEXUALE

1.5.4.1. FORMULA XY/XX

Se manifestă cu hermafroditism adevărat (ambele tipuri de gonade prezente), de cele mai multe ori cu fenotip somatic feminin.

1.5.4.2. FORMULA X/XY (45X/46 XY) SAU DISGENEZIA GONADICĂ MIXTĂ (în mozaic)

De multe ori cromosomul Y este anormal, pierderea lui explicînd clona 45 X. Se manifestă ca pseudohermafroditism, cu asimetrie în diferenţierea gonadică, proporţională cu momentul manifestării mozaicului (prin pierderea cromosomului Y) în viaţă embrionară. Clinic se manifestă cu fenotip turnerian şi ambiguitate gonadică.

1.6. ANOMALIILE GENETICE ŞI CANCERUL

În 1979 s-a făcut descoperirea că în genomul tuturor speciilor animale, inclusiv omul, există o *genă oncogenă* situată pe cromosomul 8, sau *c-onc (celular oncogen)*, denumită astfel ca replică la existenţa fragmentelor oncogene *v-onc (viral oncogen)* din genomul unor virusuri. Se crede că fracţiunea de ADN cu funcţie oncogenă exercită funcţii fiziologice în timpul embriogenezei, în regenerarea celulară şi cicatrizare. Participarea genei oncogene la procesul de cancerizare se efectuează cel puţin prin două mecanisme: a) prin efect sinergic a două oncogene diferite; b) imortalizarea unei celule, prin mecanism necunoscut urmată de exprimarea genei c-onc (Cairns J., Logan J., 1983).

În patologia umană relaţia dintre anomaliile genetice şi malignităţi este variabil exprimată: a) existenţa de anomalii genetice în cancerele pe linie hematopoietică (leucemii şi limfoame), în care s-au constatat anomalii cromosomale; b) boli genetice caracterizate prin remanieri cromosomale, în care incidenţa cancerului este crescută (sindromul Bloom, anemia Fanconi, *xeroderma pigmentosum)*; c) risc crescut de leucemie în sindromul Down (trisomia 21).

I) Anomalii genetice în boli hematopoietice

• *Leucemia mieloidă cronică.* În majoritatea cazurilor (90%) există un cromosom anormal, Ph_1 sau „Philadelphia" numit astfel după locul descoperirii sale. Studiile de bandare au demonstrat că acest cromosom reprezintă un schimb reciproc între braţul lung al cromosomului 9 şi braţul lung al cromosomului 22. Cercetări de recombinare a ADN au arătat că prin acest schimb de fragmente cromosomale, oncogena Abelson este transferată de pe cromosomul 9 pe cromosomul 22 (poziţia *lambda*, lanţ imunoglobulin luminos). Această translocaţie este pusă în evidenţă în măduva osoasă, în granulocite, în eritrocite şi megacariocite. Evoluţia bolii este mai severă la cazurile cu leucemie mieloidă cronică fără cromosom Ph_1. Anomalia cromosomică este dobîndită. La 10 — 15% din bolnavi se crede însă că există o

mutaţie dominantă autosomală, transmisă ereditar, cu penetranţă mare şi expresivitate variabilă. Purtătorii acestei mutaţii pot face şi alte tipuri de leucemii (Maximilian, 1982).

• *Leucemia acută nonlimfocitară de novo.* Yunis şi colab. au găsit 17 categorii de schimburi genetice. Gradul complexităţii acestora poate servi ca indicator al tipului de evoluţie: a) inversia la cromosomul 16 determină un prognostic bun; b) trisomia 8 un prognostic intermediar; c) schimbările complexe de fragmente ADN un prognostic sever.

• *Leucemia rezultată din expunerea la carcinogene* evoluează cu schimburi cromosomice specifice. La indivizii în vîrstă se remarcă pierderea integrală sau parţială a cromosomului 5 sau 7 şi existenţa unui extracromosom 8.

• *În leucemia cronică limfocitară*, Han T. şi colab. (1984) au descoperit că trisomia 12 este relativ obişnuită şi reprezintă un element de gravitate. După J. J. Yunis (1983), fiecare tip de leucemie ar putea avea un corespondent de anomalie cromosomală.

• *Tumora Burkitt* a fost primul limfom identificat ca neoplasm de celule B monoclonale, în 1967. Studii citogenetice au arătat în această boală existenţa translocaţiei de la cromosomul 8 la cromosomul 14 în 70% din cazuri, la cromosomul 22 în 20% din cazuri şi la cromosomul 2 în 10% din pacienţi [t (8; 14), t (8;22), t (8;2)], indiferent de prezenţa sau absenţa virusului Ebstein-Barr (G. Klein, 1981). Prin cercetări complexe interdisciplinare (biologie moleculară, virusologie, imunologie, citogenetică) s-a putut stabili că elementul principal în producerea acestui tip de cancer este punerea în contact, prin translocaţie, a genei oncogene situată pe cromosomul 8, existentă la toţi indivizii, indiferent de specie, cu o altă regiune cromosomală care conţine informaţii genetice despre anticorpi (cromosomii 2, 14 şi 22).

Fragmentele de ADN din cromosomii 2, 14 şi 22 care specifică pentru sinteza imunoglobulinelor, suferă remanieri profunde în timpul diferenţierii limfocitelor B (T. Honjo, 1983). O translocaţie a genei oncogene în faza de tranziţie a celulelor pre B spre celula B ar genera o multiplicare clonală cu apariţia limfomului. În interpretarea relaţiei dintre anomaliile genetice şi apariţia leucemiilor sau limfoamelor există încă multe necunoscute. Recent Yunis, Le Beau şi Rowley — 1984, au emis ipoteza existenţei unor *situs*-uri fragile pe cromosomi, care favorizează apariţia rearanjamentelor sub forma translocaţiilor.

II) Boli genetice caracterizate prin remanieri cromosomale şi incidenţă crescută a cancerului

• *Sindromul Bloom* transmis autosomal recesiv, caracterizat prin hipotrofie staturală şi telangiectazii ale feţei, sensibile la soare, prezintă remanieri sub formă de cromosomi quadriradiali, în 0,5 — 11% din celule. Producerea de clone celulare pornind de la remanierea cromosomală ar explica frecvenţa crescută a cancerului.

• *Anemia Fanconi*, boală cu transmitere autosomal recesivă, manifestată cu aplazie medulară, anomalii cardiace, renale şi osoase, prezintă la examenul citogenetic rupturi şi rearanjamente cromosomale. Acestea ar sta la baza unor multiplicări celulare atipice.

• *Xeroderma pigmentosum*, transmisă autosomal recesiv se caracterizează printr-o sensibilitate a pielii la razele ultraviolete şi apariţia de cancere cutanate. Substratul acestor modificări sînt leziunile ADN-ului, sub forma de dimeri pirimidinici, care nu se mai repară în cazul bolnavilor (cum se întîmplă la indivizii normali). Acumularea dimerilor pirimidinici favorizează erorile de duplicaţie şi remanierile cromosomale care au ca efect apariţia clonelor pseudodiploide (cu 46 de cromosomi, dar cu distribuţie anormală). Cancerul cutanat apare mai frecvent în acest tip de boală la unele populaţii arabe din nordul Africii.

III) În trisomia 21 (sindromul Down), 1% din bolnavi fac leucemie. Acest fenomen este o excepţie, restul sindroamelor cromosomale avînd aceeaşi frecvenţă a leucemiei ca în populaţia generală.

Studiul genetic în diferite *tumori* au permis observarea unor aberaţii cromosomale. Astfel în meningioame s-a descoperit un cromosom 22 cu deleţii. Se vorbeşte de o genă a retinoblastomului situată pe cromosomul 13, cu transmitere dominantă (Cavence şi colab., 1983) şi de o genă a tumorii Wilms, pe cromosomul 11 (Koufos A. şi colab., 1984).

1.7. GENOPATII TISULARE (histodisplaziile)

În acest grup sînt incluse afecţiuni caracterizate prin modificări celulare şi arhitectonice ale unor ţesuturi sau grupuri de ţesuturi, cu alterări funcţionale consecutive, determinate de mutaţii genetice cu caracter dominant sau recesiv (tabelul 1.16).

1.7.1. MECANISME DE PRODUCERE

Patogenia histodisplaziilor este incomplet cunoscută. Se presupune că există trei variante în funcţie de nivelul de dezvoltare embriogenetică, în timp şi spaţiu, a structurilor tisulare, asupra cărora acţionează gena mutantă anormală, în perioada de creştere antenatală. Efectele genei mutante se exprimă prin modificarea unor enzime care coordonează organizarea şi mişcările ţesuturilor, aşezarea lor pe locuri programate genetic. În funcţie de momentul în care se produce această influenţă vătămătoare se vorbeşte de efect genic primar, secundar şi terţiar.

1.7.1.1. HISTODISPLAZII PRIN EFECT GENIC PRIMAR

Cînd efectul unei gene mutante anormale se manifestă precoce, se perturbă sistematizarea embriologică, tradusă clinic prin disembrioplazii. Spre deosebire de chimiodisplazii (genopatii moleculare), care respectă embriogeneza (excepţie de la această regulă o face deficitul de 21-betahidroxilază care produce o hiperplazie congenitală a glandelor suprarenale şi hermafroditism la fete), disembrioplaziile se însoţesc de modificări structurale, morfologice, ale unei sau alteia din foiţele embrionare (endodermul, mezodermul, ectodermul). Modificările mezodermului, spre exemplu, generează aşa-numitele *mezodermoze* care pot interesa ţesutul elastic de la toate nivelele tisulare ale embrionului (un exemplu îl constituie boala Ehlers-Danlos, cu multiple manifestări, de la displazia cutanată pînă la anevrisme arteriale, sau ţesutul cartilaginos

Tabelul 1.16

Clasificarea principalelor genopatii tisulare (Debré, 1977)

Neuroectodermoze (Facomatozele)	Neurofibromatoza Recklinghausen Scleroza tuberoasă Bourneville Maladia von Hippel Lindau Melanoza neurocutanată Lentiginosna centro-facială Touraine Nevomatoza bazo-celulară	
Ectodermoze (anomalii congenitale ale pielii şi anexelor)	Ichtioze	Ichtioza vulgară Ichtioza legată de sex Ichtioza congenitală recesivă Ichtioza hystrix Eritrodermita congenitală ichtioziformă Keratomul malign Sindromul Sjögren Larsson Sindromul Rud
	Keratoze palmoplantare	Maladia Thost-Unna Maladia Méléda Polikeratoza Touraine Sindromul Yadassohn-Lewandowsky Diskeratoza congenitală
Endodermoze (anomalii ale aparatului digestiv şi respirator)	Polipoză rectocolică Sindromul Peutz-Jeghers Sindromul Gardner	
Mezodermoze (anomalii ale ţesutului conjunctiv cartilaginos, osos şi vascular)	Ţesut conjunctiv	Maladia Marfan Maladia Ehlers-Danlos Pseudoxantomul elastic
	Ţesut cartilaginos	Condromatoza multiplă Sindromul Maffucci-Kast Maladia exostozantă Maladia Ellis van Creveld
	Ţesut osos	Maladia Albers Schönberg Osteogeneza imperfectă
	Ţesut vascular	Angiomatoza Sturge-Weber Maladia Bonnet Blanc-Dechaume Maladia Rendu-Osler Sindromul Klippel Trénaunay Sindromul Bean Hemangiomatoza diseminată
	Polidisplazie mezodermică	Ataxia telangiectazia Louis-Bar Sindromul Bloom Anemia aplastică Fanconi

(de exemplu, condromatoza multiplă), țesutul osos (de exemplu, maladia Albers-Schönberg), țesutul vascular (de exemplu, angiomatoza Sturge-Weber). Dacă gena mutantă acționează foarte precoce, pot fi interesate toate cele trei foițe embrionare, cu producerea de anomalii complexe (polihistodisplazii).

1.7.1.2. HISTODISPLAZII CU EFECT GENIC SECUNDAR

Genele mutante anormale care au acționat în timpul embriogenezei sînt reprimate la sfîrșitul perioadei embrionare. Țesuturile formate conțin însă celule displazice care continuă să se reproducă sub formă modificată, toată viața (efect genic secundar), anomalia persistînd în genomul celulelor patologice. În acest cadru histodisplazia se perpetuează postnatal printr-un defect similar cu cel din genopatia moleculară. Un exemplu este reprezentat de sindromul Mende în care, într-un prim stadiu disembrioplazia determină albinism parțial și surditate. Celulele alterate sînt deficiente în fenoloxidază, ceea ce determină, ca efect genic secundar, un bloc metabolic în metabolismul tirozinei (la nivelul tirozină-Dopa). În acest fel o histodisplazie include prin efect secundar o chimiodisplazie.

1.7.1.3. HISTODISPLAZII CU EFECT GENIC TERȚIAR

Unele histodisplazii manifestă sporadic o tendință neoplaziantă determinată de instabilitatea cromosomală. Aceasta se manifestă prin rupturi, schimburi și rearanjamente între fragmentele cromosomilor ca în anemia Fanconi[1] și în ataxie-telangiectazie[2], sau prin configurație cromosomală particulară, quadriradială realizată prin rearanjamentul cromatidelor, ca în sindromul Bloom[3].

Instabilitatea cromosomală este demonstrată și de sensibilitatea celulelor displazice din sindromul Bloom și anemia Fanconi, la o cancerizare provocată cu ajutorul virusurilor oncogene cu ARN și ADN (virusul SV. 40). În ataxie telangiectazie există o predispoziție pentru cancerele de piele, stări maligne limforeticulare, ca maladia Hodgkin, sarcom, leucemie.

Pentru explicarea cîmpului larg de acțiune pre- și postnatal al genelor mutante exprimate prin histodisplazii se admite existența unor defecte ale unor porțiuni din genom care codifică concomitent pentru inductori utili în perioada de embriogeneză, pentru molecule structurante în perioada postnatală și pentru molecule represive care reglează cinetica la vîrsta de adult.

1.8. DISMORFOLOGIA

Dismorfologia reprezintă un capitol de patologie foarte vast, care cuprinde totalitatea anomaliilor morfologice determinate de factori genetici și/sau de mediu înconjurător, prezente la naștere sau depistate ulterior, care au

[1] Anemia Fanconi se asociază cu pancitopenie, absența policelui, radius hipoplazic, hiperpigmentație melanotică a pielii, anomalii renale și statură mică.

[2] Ataxia-telangiectazia asociază un sindrom telangiectatic cutaneomucos, cu ataxie cerebeloasă progresivă, nistagmus. Bolnavii manifestă o susceptibilitate crescută la infecții prin imunodeficiență umorală (IgA) și mediată celular.

[3] Sindromul Bloom se caracterizează prin greutate mică la naștere față de vîrsta gestațională, hipotrofie staturo-ponderală, față mică și strîmtă, dolicocefalie, sensibilitatea pielii la razele solare, telangiectazii multiple, eritem facial cu bule și cruste după expunere la soare. În această afecțiune cromosomii omologi se unesc, realizînd o imagine cu 4 brațe.

ca element comun *defectul structural cu debut prenatal*. În acest grup sînt incluse: *a*) *distrugerile*; b) *deformațiile*; c) *malformațiile congenitale*.

Pentru cele mai multe cazuri etiologia este necunoscută sau se recunoaște o ereditate multifactorială.

1.8.1. DISTRUGERILE

Sînt defecte care apar în urma unor modificări structurale, ale unei părți din organismul fătului, care inițial (în embriogeneză) s-a format normal. Acest fenomen se poate realiza prin două mecanisme: *a*) ruptura sau amputația unei structuri, în general degete, brațe, picioare, fiind determinate de bride amniotice care plutesc în lichidul amniotic. Cînd benzile amniotice interferează cu secvențele normale ale dezvoltării embriologice apar malformații. De exemplu, o bandă amniotică poate întrerupe fusiunea proceselor faciale și apare despicătura buzei sau este modificată structura cranio-facială; *b*) întreruperea aportului de sînge într-o anumită zonă, conducînd la infarctizare, necroză și/sau resorbția structurilor distale locului afectat. Dacă aceasta survine la începutul sarcinii se constată în momentul nașterii o atrezie sau absența unei anumite părți. Acest mecanism explică dismorfologii ca: gastroskisis, atrezia intestinală, porencefalia. Factorii genetici nu sînt implicați în acest tip de defecte structurale cu debut prenatal.

1.8.2. DEFORMAȚIILE

Sînt anomalii structurale determinate în cea mai mare parte prin modelare intrauterină, interesînd cu precădere sistemul musculo-scheletic. Mecanismul de producere are la bază fie un dezechilibru neuromuscular al fătului (factori intrinseci), fie existența unui spațiu prea mic în care se dezvoltă fătul, cu înghesuirea acestuia în uterul matern (factori extrinseci). Indiferent de patogenie se produce o reducere a dezvoltării sistemului musculo-scheletic, manifestată prin diminuarea mișcărilor fetale și deformare pozițională.

Deformările de *cauză intrinsecă* se întîlnesc în cazul degenerescențelor musculare, ca distrofia miotonică Steinert, în cazul leziunilor de neuroni motori periferici, ca în cazul maladiei Werdnig-Hoffmann cu debut precoce, și în cazul leziunilor de neuroni motori centrali, prin defecte timpurii în dezvoltarea sistemului nervos central.

Înghesuirea fătului în uter prin *factori extrinseci* poate fi consecința unui număr mare de circumstanțe ca: *a*) descreșterea volumului lichidului amniotic; *b*) scăderea debitului urinar fetal; *c*) scurgeri cronice de lichid amniotic; *d*) deformarea cavității amniotice prin anomalii de formă a uterului, ca în cazul fetilor multipli, existența tumorilor uterine, implantare vicioasă a placentei, anomalii ale pelvisului sau ale organelor abdominale de vecinătate; *e*) prezentații anormale, ca modul feselor care determină imobilitatea fătului prin fixarea membrelor inferioare între corpul fătului și peretele uterin. În această prezentație se asociază multiple deformări: *genu recurvatum* în 100% din cazuri, dislocația capului femural în 50%, scolioza în 40%, torticolis și picior strîmb în 20% din cazuri. Cele mai frecvente deformări produse de factorii extrinseci sînt piciorul strîmb congenital și luxația congenitală de șold, situații în care, cu excepția deformației unice, fătul este normal.

1.8.3. MALFORMAȚIILE (morfodisplaziile)

Reprezintă defecte structurale cu debut prenatal, care recunosc multiple mecanisme genetice de producere, de la mutațiile monogenice pînă la ereditatea poligenică și multifactorială. În funcție de gradul de exprimare, malformațiile pot fi *majore* (cu anomalii structurale complexe care necesită intervenție medicală, chirurgicală și estetică), *minore* și *discrete* (sau neînsemnate), etichetate ca variante anatomice normale. După cum este cunoscut sau nu mecanismul de producere și în funcție de posibilitatea de încadrare a anomaliilor morfologice într-o entitate bine conturată, există mai multe modalități de definire a malformațiilor congenitale (vezi 3.17., pag. 1049)

• *Sindromul*, se referă la tipul de malformații în care există o cauză unică și specifică, așa cum se întîmplă în mutația monogenică. Un exemplu îl constituie sindromul Holt Oram, manifestat cu malformații de cord și ale extremităților superioare, produs prin mutație genetică transmisă autosomal dominant.

— *Complexul morfologic* sau *secvența* definește existența unei malformații primare, fără cauză specifică, din care derivă alte anomalii structurale. Eroarea inițială care se produce în stadiile precoce ale embriogenezei poate fi o malformație, o deformație sau o distrugere. Un astfel de complex morfologic se întîlnește în sindromul Pierre Robin în care hipoplazia mandibulei, ca defect primar unic, determină ca secvențe ulterioare, glosoptoza cu blocarea închiderii bolții palatine în regiunea posterioară și constituirea despicăturii palatine în formă de u.

• *Asociația*, indică un tablou clinic plurimalformativ în care nu s-a determinat o etiologie specifică sau o înlănțuire secvențială. Asociațiile malformative apar sporadic în familii normale. Ilustrativă este asociația *Vater*[1].

În funcție de importanța manifestărilor și de momentul exprimării malformațiilor se disting mai multe eventualități:

— malformații congenitale manifestate în viața embrionară, extrem de severe, incompatibile cu viața intrauterină; acestea determină moartea și avortarea embrionului (sau a fătului);

— malformații congenitale compatibile cu viața intrauterină, dar care împiedică adaptarea fătului la viața extrauterină, producînd moartea în perioada perinatală; se consideră că 20% din cazurile de deces din al treilea trimestru de sarcină și 15% din decesele perioadei neonatale sînt determinate de malformațiile severe;

— malformațiile congenitale compatibile cu viața, dar care sînt invalidante *(spina bifida*, despicătura palatului, luxația congenitală de șold etc.);

— malformații congenitale care permit viețuirea pe termene variabile de timp, în funcție de importanța organului atins în economia organismului (maladii congenitale de cord[2], malformații renale[3], digestive[4]; unele din

[1] Asociația *Vater* cuprinde defecte vertebrale, atrezie anală, fistulă cu atrezie traheo-esofagiană, hipoplazie de radius și anomalii renale (vezi pag. 1062)

[2] Vezi 3. 3. pag 557—590

[3] Vezi vol. III, capit. 1.5., pag. 128—155, capit. 1.6., pag. 156—205

[4] Vezi vol. II, capit. 2.5, pag. 368—380; 418—426; 428; 431; 433, 437, 447, 451, 459, 476, 601—605, 624—642

acestea pot fi identificate tardiv și pot reprezenta, prin rezistență scăzută, suportul pe care se grefează afecțiuni intercurente; alteori, malformațiile congenitale sînt depistate indirect, după complicațiile generate de anomaliile organice (de exemplu, rahitismul renal și/ sau infecțiile urinare secundare unor obstrucții congenitale ale tractului urinar); explorarea insuficientă în aceste situații face ca unele malformații să rămînă multă vreme necunoscute.

1.8.3.1. FRECVENȚA ȘI EPIDEMIOLOGIA MALFORMAȚIILOR

Se consideră că aproximativ 2% din nou-născuți au o malformație majoră. Dacă se includ și malformațiile constatate postneonatal (malformații cardiace, renale, pulmonare[1], de coloană vertebrală) incidența globală ajunge pînă la 5%. Malformațiile influențează mortalitatea perinatală și infantilă pînă la 20% și respectiv 25%, în țările în care decesele prin boli infecțioase și tulburări nutriționale sînt neglijabile. Frecvența malformațiilor este influențată de *factori geografici*. Astfel, în Irlanda de Nord anencefalia este întîlnită cu o frecvență de 4/1 000, în timp ce în Anglia de Sud-Est frecvența scade la 1/1 000. Există și influențe determinate *de rasă*. Polidactilia are o incidență de 12,8‰ la rasa neagră și de 1,4‰ la rasa albă. Predispoziția unor malformații în funcție de sex este demonstrată de stenoza hipertrofică de pilor[2] ce apare cu predilecție la băieți și displazia luxantă de șold, la fete.

În determinarea participării factorilor genetici și în înțelegerea influenței factorilor de mediu care intervin în producerea malformațiilor cu o anumită frecvență, un rol important l-au jucat studiile efectuate pe *gemenii monozigoți*.

Indiferent de cauza care le determină, sindroamele malformative reprezintă pentru pacienți, familie și societate o povară afectivă și economică. De aceea, problema depistării lor cît mai precoce și elaborarea unei strategii de prevenire, pentru scăderea frecvenței malformațiilor reprezintă o preocupare manifestată pe plan internațional. În 1974 a luat ființă primul „Sistem internațional de supraveghere a malformațiilor depistate la naștere"[3], care supraveghează anual peste două milioane de nașteri. Prin acest sistem s-au descoperit caractere „epidemice" ale unor malformații în funcție de zona geografică (frecvența crescută a aplaziei de femur într-o regiune din Franța) și relația dintre antiepileptice (acidul valproic) și defectele de închidere ale sistemului nervos central. Al doilea sistem de supraveghere a anomaliilor congenitale a fost creat în 1978 de către Comunitatea Economică Europeană, cu sediul la Bruxelles (Eurocat). Acest sistem urmărește prin metodologie unificată, un număr de peste 160 000 de nașteri pe an, din punct de vedere al frecvenței anomaliilor malformative, al etiologiei (cariotip și anomalii biochimice) și al evoluției (manifestări pe termen lung și eficacitatea măsurilor terapeutice, preventive și curative). Între 1978 — 1981 Eurocat a constituit o bancă de

[1] Vezi vol. I, capitolul Bolile aparatului respirator

[2] Vezi vol. II, capitolul 2.5.4., pag. 437—442.

[3] „International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System" reunește 19 sisteme naționale care evaluează variațiile trimestriale ale frecvenței pentru 11 anomalii ușor de diagnosticat: anencefalie, spina bifida, hidrocefalie, fantă palatină, fante labiale, atrezie și stenoză de esofag, atrezie și stenoză anorectală, malformații ale extremităților, hipospadias, omfalocel, trisomie 21.

date cuprinzînd 8 036 de anomalii congenitale înregistrate la un număr de 465 711 naşteri. Frecvenţa malformaţiilor constatate este menţionată în tabelul 1.17.

Tabelul 1. 17

Distribuţia malformaţiilor congenitale depistate de „Eurocat" în perioada 1979—1981

Malformaţii interesînd extremităţile	2 253
Malformaţii ale sistemului cardiovascular	1 716
Malformaţii ale sistemului nervos central	1 281
Malformaţii musculo-scheletice	1 105
Malformaţii ale aparatului digestiv	689
Aberaţii cromosomale	654
Fante palatine şi labiale	573
Malformaţii cutanate	557
Malformaţii ale organelor urogenitale interne	359
Anomalii metabolice	194

1.8.3.2. ETIOLOGIA MALFORMAŢIILOR CONGENITALE

În medicina umană, ancheta epidemiologică reprezintă principala metodă pentru identificarea factorilor etiologici şi a riscurilor asociate. Anomaliile congenitale fiind fenomene relativ rar întîlnite (1,73 $^{0}/_{00}$) este necesară urmărirea eşantioanelor mari pentru a ajunge la cifre statistice acceptabile. Într-un studiu efectuat de Holmes (1978) pe 30 681 nou-născuţi s-au menţionat 810 (2,6%) malformaţii majore din care 57% prin anomalii genetice; 16% din totalul malformaţiilor au avut drept cauză factori teratogeni sau de mediu. În 50—75% din cazuri nu a fost posibilă determinarea etiologiei precise a malformaţiilor, tocmai datorită multitudinii de factori ce pot acţiona concomitent în producerea lor.

Numeroasele cauze care pot determina malformaţiile congenitale se grupează în *factori endogeni* (de natură genetică) şi *factori exogeni* (de mediu intrauterin şi de mediu extern).

1.8.3.2.1. Cauze endogene

I. **Malformaţii congenitale prin mutaţii genetice.** Prin definiţie o genopatie malformantă este o anomalie constituţională legată de mutaţia unei gene necesară embriogenezei. Gena mutantă este sursa unei morfodisplazii care afectează configuraţia exterioară a individului sau numărul, forma ori structura unuia sau mai multor organe interne (J. M. Robert, J. L. Laurant).

Genopatiile malformante reprezintă aproximativ 2% din malformaţiile congenitale. Ele se transmit după modelul mendelian ceea ce ar presupune existenţa unui deficit enzimatic molecular, neprobat însă, cu excepţia sindromului adrenogenital în care se recunoaşte deficitul de 21-hidroxilază. În unele malformaţii se constată o instabilitate a ADN, ca în progerie, sindromul Fanconi, sindromul Bloom (Polani, 1979).

Mutaţia genetică poate fi simplă sau pleiotropă.

În *mutaţia genetică simplă* se produce o disfuncţie a cuplului operon-inductor care controlează formarea unui singur organ sau ţesut. Absenţa unui inductor proteic al embriogenezei face ca operonul (complexul de cistroni sau gene de structură cu funcţie reglatoare) să fie represat şi ca urmare schiţa

unui organ nu se mai produce (agenezie). Dacă inductorul este insuficient, expresia operonului este incompletă, organul este schiţat parţial (hipoplazie). Excesul inductorului determină o hiperplazie.

Mutaţiile genetice simple pot fi transmise după modul recesiv (unele microcefalii), după modul dominant (focomelia) sau legat de sex (unele forme de hidrocefalie).

În *mutaţia pleiotropă* sînt implicaţi operoni-inductori care controlează sinteza proteică şi embriogeneza mai multor organe şi ţesuturi. Consecinţa mutaţiilor genelor pleiotrope sînt polidisplaziile ca: sindromul oro-facio-digital, sindromul Waardenburg-Klein (manifestat prin hipertelorism, meşă albă frontală, surditate), sindromul Holt-Oram (manifestat prin hipoplazia policelui, aplazie radială, cardiopatie congenitală).

Mutaţiile genetice pleiotrope se transmit autosomal recesiv, autosomal dominant sau legat de sex.

II. **Malformaţii congenitale prin aberaţii cromosomale.** Cele mai frecvente malformaţii de natură cromosomală se produc prin defect de separare a perechilor de autosomi, în timpul mutiplicării celulare: *trisomiile (21, 18, 13)* şi *monosomiile (sindromul Turner, sau XO)*. Absenţa unui fragment de cromosom sau deleţia, se însoţeşte de regulă de malformaţii (sindromul 5 p—, 4 p —,). Schimbul de material genetic între cromosomi, sau recombinările *(crossing-over)*, în timpul meiozei poate determina o împărţire inegală a materialului genetic. Cel puţin o parte din gameţi au o anomalie cromosomică transmisă embrionului, manifestată uneori prin malformaţii.

Aproximativ 20% din anomaliile cromosomale determină avortul spontan în primele 3 — 6 săptămîni de sarcină. Ele sînt prezente la naştere în proporţie de 1%. Prin depistări ulterioare se ajunge la o proporţie de 5% a malformaţiilor congenitale prin cromosomopatii.

Într-un studiu statistic efectuat pe 520 de avorturi spontane, A. Boné (1978) a constatat prezenţa aberaţiilor cromosomale la 51,3% de avorturi (tabelul 1.18).

Tabelul 1. 18

Aberaţii cromosomale observate în 520 avorturi spontane (A. Boné, 1978)

Monosomie (45, XO)	41 cazuri (15,3%)
Trisomie (C, D, E şi în special G)	146 cazuri (54,7%)
Duble trisomii	8 cazuri (3%)
Triploidie (3 × 23 cromosomi)	51 cazuri (19,1%)
Tetraploidie (4 × 23 cromosomi)	11 cazuri (4,1%)
Translocaţii, inele, mozaicuri	10 cazuri (3,7%)
Total anomalii citogenetice: 267 de cazuri	

III. **Malformaţii congenitale determinate de ereditatea poligenică şi multifactorială.** Malformaţiile pot fi produse de alterarea structurală a mai multor gene *(ereditate poligenică)* la care se adaugă factori din mediul ambiant capabil să intervină în determinismul embriogenezei. În acest grup intră malformaţii ca despicătura labio-palatină, luxaţia congenitală de şold, spina bifida, anencefalia, stenoza hipertrofică de pilor, unele malformaţii de cord. Pluralitatea factorilor etiologici împiedică posibilitatea calculării riguroase a riscului recurenţei acestor malformaţii. Se consideră că anomalia genetică

capabilă să intervină în apariţia unei malformaţii determinată multifactorial este distribuită prezumptiv într-o populaţie după o curbă Gauss obişnuită. O minoritate de indivizi au combinaţii genice capabile să favorizeze malformaţia. Aceste combinaţii genice sînt mai frecvente la rudele de gradul 1 şi în

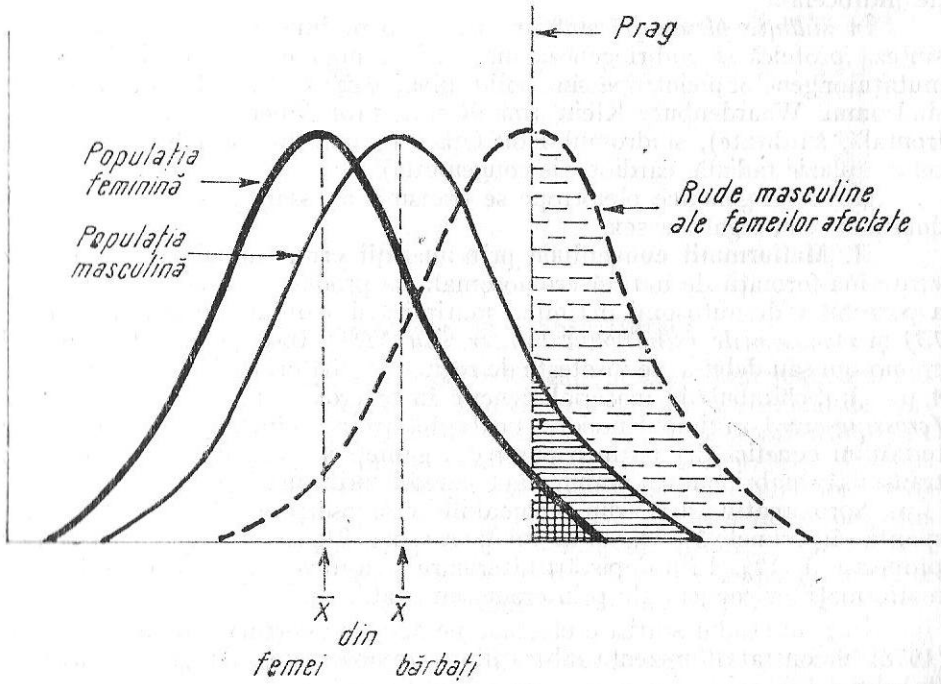


Fig. 1.41.—Frecvenţa malformaţiilor determinate multifactorial. *Preponderenţa luxaţiei congenitale de şold la sexul feminin.* (E. Czeizel, 1977). Luxaţia congenitală de şold are o frecvenţă mai scăzută la băieţi decît la fete. (Pragul de risc este mai îndepărtat de medie într-o populaţie dată). Frecvenţa bolii creşte în grupuri restrînse, legate de apariţia unui caz. Distribuţia susceptibilităţii este variabilă în funcţie de gradul de rudenie, fiind mai puternică la rudele de gradul 1. Într-o subpopulaţie se poate deci constata o creştere a numărului de bolnavi în raport cu ce se observă la populaţia generală. Dacă afecţiunea apare la sexul care în mod obişnuit este mai puţin afectat riscul de recurenţă a anomaliei respective este mai mare.

ordine descrescîndă la rudele de gradul 2 şi 3 ale bolnavului; în raport cu scăderea variabilă a pragului de sensibilitate la agenţii malformanţi (fig. 1.41). Observarea acestor forme de malformaţii pe mai multe generaţii permit calcularea unui risc empiric al recurenţei, de 3—6%. Cînd în aceeaşi familie există doi copii cu aceeaşi malformaţie, riscul creşte la 10%.

1.8.3.2.2. Cauze exogene

Un număr relativ mare de malformaţii se datorează acţiunii teratogene a factorilor de mediu, care pot fi împărţiţi în mai multe grupe:

a) Factori materni. Fiind în relaţie de schimburi permanente cu mediul sanguin matern, fătul poate suferi sub acţiunea unor metaboliţi materni cu efect malformativ, dacă aceştia s-au produs în perioada embriogenezei. Se cunoaşte că

diabetul zaharat (vezi 2.11.8.2, pag. 387 şi 3.17, pag. 1063) şi starea de prediabet la femeia gravidă cresc de două ori riscul malformaţiilor, fiind favorizate anomaliile de sacru şi sindromul de regresie caudală la făt. Unele tulburări hormonale materne, în special tiroidiene predispun la malformaţii.

b) *Factori fizici.* Radiaţiile ioniozante reprezintă un pericol pentru embrion, verificat experimental şi la om. Se apreciază că 2% din malformaţiile congenitale sînt produse de radiaţiile ionizante. Efectele tetratogene se manifestă în special asupra sistemului nervos central. În timpul investigaţiilor radiologice dozele de iradiere se înscriu în limite foarte largi, de la 10 la 5 000 de milirazi (1 rad=1 r = 1 000 milirazi). Efectele teratogene apar la doze mai mari de 25 r, fapt observat în timpul bombardamentului atomic de la Hiroshima, unde au determinat avorturi la 28% din femeile gravide şi malformaţii severe ale sistemului nervos central (microcefalie, anencefalie) şi ale ochilor la 25% din născuţii vii.

c) *Factori chimici* (xenobiotice). Un număr important de substanţe de natură chimică, administrate sub formă medicamentoasă, sînt implicate în geneza unor malformaţii congenitale experimentale. La om, dovada efectelor teratogene a fost făcută retrospectiv prin anchete epidemiologice care au permis constatarea că factorii chimici transmişi pe cale placentară acoperă 3% din cauzele malformaţiilor congenitale (C. Lambotte, 1973). Printre cele mai nocive pentru embriopatia malformativă la om se înscriu:

- *Talidomida* (calmant şi sedativ). A probat efectul teratogen în perioada 1958 — 1961, cînd în Germania s-au născut peste 2 000 de copii cu anomalii de membre (amelie, focomelie) şi alte malformaţii. Gradul de severitate a fost cu atît mai mare cu cît medicamentul a fost luat mai precoce (între ziua a 25-a şi a 30-a de graviditate) (vezi 3.17, pag. 1063).
- *Antimitoticele.* Au acţiune malformantă certă, prin efectul de inhibare a multiplicării celulare.
- *Derivaţii de progesteron.* administraţi la începutul sarcinii (între a 45-a şi a 160-a zi de graviditate) pot viriliza fătul feminin, cu tablou de pseudohermafroditism.
- *Foliculina,* administrată femeii gravide determină o predispoziţie pentru adenocarcinom vaginal la fete, manifestat tardiv, în perioada pubertară.
- Malformaţiile sînt mai frecvente la gravidele care au folosit *tranchilizante* (benzodiazepine şi carbamaţi), *amfetamină* şi *aspirină,* la începutul sarcinii.
- *Streptomicina* şi *chinina* acţionează pe nervul acustic inducînd surditate la făt.

Numeroase alte medicamente au fost incriminate în producerea unor malformaţii, raportate în ultimii ani. Se atribuie *tetraciclinelor* anomaliile smaltului dentar; *vitamina D,* în doze excesive administrate intramuscular femeii gravide generează stenoză aortică la făt. *Valproatul de sodiu* (antiepileptic) a determinat o rată crescută a hipoplaziei şi aplaziei femurului fătului. Experimental, *corticoizii* produc despicătură palatină la şoarece. Unele substanţe *(alcoolul*[1]*, hidantoina, heroina)* folosite de femeia gravidă sînt incriminate în producerea tulburărilor comportamentale ale copilului *(teratogeni comportamentali)* (fig. 1.42 A, B, C).

[1] Embriopatia alcoolică se poate manifesta cu dismorfie cranio-facială de grade diferite hipotrofie staturoponderală, tulburări de comportament.



Fig. 1.42. — Embriopatia alcoolică. A. Gradul I: băiat de 9 ani; statură mai mică; subponderal; microcefalie. B. Gradul II: copil de 1 an; hipertelorism; epicantus; rădăcina nasului înfundată; nas scurt, pătrat; macroglosie. C. Gradul III: a) pliuri palmare caracteristice în alcooloembriopatie; b) copil de 6 săptămîni; microcefalie; microftalmie; nas scurt; rădăcina nasului înfundată.

Rolul chimioteratogen al unor substanțe începe să fie cunoscut în ultimii ani prin folosirea sistemului băncilor de date care centralizează rapoartele publicate în literatura de specialitate despre medicamentele administrate gravidelor. La aceasta se adaugă *studiul metabolismului substanțelor chimice străine de organismul uman* (xenobioticele) în relația organism matern-făt. S-a constatat astfel, că pe lîngă metabolizarea medicamentelor în corpul gravidei, există unele procese metabolice care se petrec în ficatul fătului. Substanțele chimice induc în aceste cazuri sinteza unor enzime hepatice de tipul citocrom P450 monooxidaza, capabile să degradeze xenobioticele în produși cu efect toxic și teratogen. S-a decelat o reacție de N-dialkilare a aminopterinei și a diazepamului la fătul uman în timpul trimestrului al doilea de sarcină, devansînd programarea ontogenetică a acestui tip de reacție. Se consideră că fenomenul de inducție enzimatică la făt prin substanțe chimice depinde de genotip, explicînd diferențele de risc teratogen ale unui medicament dat.

d) Factori biologici (agenți infecțioși). Se apreciază că aproximativ 3% din malformațiile congenitale se datorează infecțiilor intrauterine. Un rol etiologic important îl ocupă virusurile. Virusul care determină *boala incluziilor citomegalice* poate determina microcefalie și întîrziere mintală. *Rubeola*, contractată la începutul sarcinii reprezintă un risc de 20 — 100% pentru producerea malformațiilor, în funcție de perioada de gestație. În timpul embriogenezei virusul rubeolic produce malformații cardiace, oculare (cataractă) și nervoase (surditate, debilitate mintală). Riscul scade după prima lună de sarcină, o infecție cu virus rubeolic după primul trimestru de viață intrauterină poate determina tulburări hepatice și osoase.

Toxoplasmoza, determinată de parazitul existent în carnea de porc sau de oaie, negătită și în dejecțiile de pisică, se poate manifesta teratogen numai în a 2-a jumătate a sarcinii (prin trecerea placentară a parazitului) determinînd fetopatii malformative (microcefalie, macrocefalie, retinită pigmentară, calcificări intracraniene, epilepsie, retard psihomotor). Frecvent, boala este asimptomatică la femeia gravidă.

1.8.3.3. PATOGENIA MALFORMAȚIILOR

Cauzele endogene și/ sau exogene determină perturbări intrauterine la nivelul schiței embrionare modificînd embriogeneza prin mai multe mecanisme posibile.

Defect de embriogeneză: a) *Agenezie:* absența unui organ sau ansamblu de organe (de exemplu anoftalmie, aplazie renală); b) *Disgenezie:* viciu de formare a organelor (de exemplu microcefalie).

Hipertrofia unei schițe embrionare: *a) Gigantisme parțiale;* b) Derivați supranumerari (de exemplu: splină, rinichi supranumerari, polidactilie).

Coalescența unor schițe embrionare: *a)* Absența coalescenței unor schițe embrionare care în mod normal se unesc (de exemplu: fisuri labiale și palatinale, spina bifida); b) Coalescența unor părți care în mod normal se separă (de exemplu: ciclopia, rinichiul în potcoavă).

Modificări în mișcările părților embrionare: *a)* Ectopii (de exemplu: criptorhidie, gușă lingvală); *b)* Tulburări de rotație (de exemplu: *situs inversus*).

Persistența anormală a structurilor embrionare: *a)* Persistența de resturi embrionare (de exemplu: chiste branhiale, diverticul Meckel); *b)* Persistența unor dispoziții anatomice embrionare (de exemplu: imperforația anală, persistența comunicării interatriale).

Cea mai mare parte a malformațiilor congenitale se constituie în primele 2 luni ale vieții intrauterine (tabelul 1.19).

1.9. ANOMALIILE GENETICE ÎN BOLILE CARDIOVASCULARE

Malformațiile cardiace ocupă un loc important în patologia copilului, statisticile mari arătînd că aproximativ 6‰ dintre copii au o anomalie de cord, iar aceasta se asociază în 25% din cazuri cu alte malformații. O proporție de 5 — 10% din malformațiile cardiace și afecțiunile vasculare sînt condiționate de factori genetici (anomalii cromosomale și mutații genetice), restul avînd o etiologie multifactorială. Modalitatea de transmitere este bine cunoscută în unele entități clinice (de exemplu cardiopatia din sindromul Marfan și din sindromul Ehlers-Danlos care se transmit autosomal dominant) dar rămîne încă obscură în multe cardiopatii malformative.

În patologia umană se cunosc peste 50 de boli ereditare cardiovasculare determinate prin *mutație genetică*, avînd o largă exprimare morfofuncțională: malformație congenitală de cord, alterarea țesutului conjunctiv al aparatului cardiovascular, cardiomiopatii, aritmii cardiace, defecte de conducere, tumori cardiace, coronaropatii. Majoritatea cardiopatiilor prin factori genetici (aberație cromosomală, ca în sindromul Down, sau mutație genetică, ca în sindromul Kartagener) fac parte din *anomalii multisistemice*, în care determinarea cardiacă reprezintă o parte a tabloului clinic. Cel mai frecvent afecțiunea cardiacă apare în cadrul unor boli ereditare generalizate ale țesutului conjunctiv, cu interesarea fie a elementelor fibroase (elastina, colagenul), fie a elementelor nefibroase (mucopolizaharide, substanța fundamentală).

Deoarece colagenul, elastina și mucopolizaharidele sînt componente esențiale ale arterelor și valvelor cardiace, mutațiile care afectează aceste structuri produc implicit anomalii cardiovasculare (tabelul 1.20). Acestea se pot manifesta în principal, prin: *a) afectarea prematură a arterelor coronare* care se obstrucează prin acumularea unui metabolit, ca de exemplu în alcaptonurie, homocistinurie, *pseudoxantoma elasticum*, sindromul Hunter, sindromul Hurler, calcificarea arterială idiopatică; *b) perturbarea hemodinamicii cardiace*, cu regurgitare aortică sau mitrală, ca în sindromul Marfan, sindromul de prolaps de valvă mitrală familial, sindromul Hurler, sindromul Hunter; *c) anomalii ale arterelor* (anevrisme), ca în sindromul Ehlers-Danlos, *cutis laxa* (forma recesivă).

1.10. FARMACOGENETICA

Ramura geneticii, farmacogenetica se ocupă cu manifestările ereditare care devin aparente numai sub acțiunea unor substanțe chimice străine organismului uman, sau xenobiotice. Mecanismul intim al acestui fenomen este

Tabelul 1.19

Perioade de constituire a unor malformații (C. Lambott, 1973)

Organe	Malformații	Defect de:	Cauza intervine înainte de:
Sistem nervos central	— Spina bifida (meningomielocel) — Anencefalie	— Închidere posterioară a tubului neural — Închidere anterioară a tubului neural	— 28 zile — 26 zile
Față	— Fantă labială — Fantă palatinală	— Închidere a buzelor — Fuziunea proceselor palatine	— 36 zile — 8—9 săpt.
Sistemul digestiv	— Atrezie de esofag — Atrezie rectală cu fistulă — Malrotație intestinală	— Clivaj al șanțului esofago-traheal — Clivaj în cloaca primitivă pentru formarea rectului și sinusului urogenital — Rotație normală completă	— 30 zile — 6 săpt. — 10 săpt.
Cord	— Transpoziția vaselor mari — Comunicație interventriculară	— Închiderea adecvată a trunchiului comun — Închiderea septului interventricular	— 34 zile — 6 săpt.
Sistem genito-urinar	— Extrofie de vezică — Hipospadias — Criptorhidie	— Migrare a membranei cloacale — Închidere a șanțului urogenital — Coborîre a testiculelor în scrot	— 30 zile — 12 săptămini — 7—9 luni
Membre	— Aplazie de radius — Sindactilie	— Formare a osului radial — Separare a degetelor	— 38 zile — 6 săpt.
Multiple	— Ciclopie	— Inducția plăcii precordale	— 23 zile
	— Sirenă, sirenoid, sindrom de regresie caudală	— Dezvoltare a axului posterior	— 23 zile

incomplet cunoscut. Pentru unele din bolile ereditare cuprinse în acest grup, se admite că gena mutantă alterează metabolismul unor medicamente ingerate (distribuția, detoxifierea), determinînd apariția unor efecte adverse particulare. Un exemplu îl constituie afecțiunea legată de *polimorfismul enzimei hepatice acetil transferaza*, determinat genetic și transmis autosomal recesiv. Prin acetilarea lentă a unor medicamente ca izoniazida, sulfametazina, hidralazina, se creează posibilitatea unor acțiuni adverse ale acestor substanțe. În cazul hidrazidei, apar polinevrite. Dacă se administrează concomitent cu hidrazida fenilhidantoină (la un bolnav tuberculos, cu epilepsie), se produce o

Tabelul 1.20

Boli ereditare ale țesutului conjunctiv cu participare cardiovasculară

Anomalia	Manifestări cardiovasculare majore	Alte manifestări	Participarea cardiacă la subiecți afectați %	Vîrsta tipică de debut a anomaliei cardiovasculare	Defect primar biochimic	Mecanism ereditar
1	2	3	4	5	6	7
Sindromul Marfan	Anevrism aortic și ruptură, regurgitare mitrală	Ectopie de cristalin, habitus, gracil, arahnodactilie	50 — 70	adultul tînăr	necunoscut	dominant
Sindromul de clic mediosistolic familial	Suflu sistolic, clic sistolic, anomalii EKG, prolaps de valvă mitrală	Fără	100	adultul tînăr	necunoscut	dominant
Osteogenesis imperfecta	Regurgitare aortică	Fracturi multiple, sclere albastre, otoscleroză, surditate	rar	adult	necunoscut	dominant
Sindrom Ehlers-Danlos tip IV	Ruptură de aortă și a altor vase mari	Sindrom hemoragipar, ruptură de intestin, laxitate articulară minimă	≥95	adultul tînăr	deficit de sinteză a tipului III de colagen	dominant
Cutis laxa forma recesivă	Stenoză pulmonară anevrisme arteriale	Piele laxă, hernie, emfizem sever	50	copilărie	necunoscut	recesiv
Alcaptonuria	Stenoză aortică cu calcificare, ateroscleroză generalizată	Urini negre, pigmentarea cartilajelor, modificări degenerative ale articulațiilor	50—75	adult	deficit de acid homogentizic oxidază	recesiv
Homocistinuria	Tromboză arterială și venoasă, infarct miocardic, embolie pulmonară	Ectopie de cristalin, osteoporoză, întîrziere mintală	≥95	adultul tînăr	deficit de cistationin sintetază	recesiv
Pseudoxantoma elasticum	Boala arterelor coronare, claudicație, hipertensiune	Piele de portocală, striuri angioide pe retină, sîngerări gastrointestinale	50	adultul tînăr	necunoscut	forme dominante și recesive
Calcificări idiopatice ale eviale la sugar	Moarte prin infarct miocardic în primele 5 luni de viață. Calcificări arteriale generalizate	Fără	100	non-classé	necunoscut	recesiv
Sindrom Hurler Tip I H	Regurgitare aortică și mitrală, boala arterelor coronare, cardiomiopatia	Opacifiere corneană întîrziere mintală, moarte precoce	50—75	înainte de 2 ani	deficit de l-iduronidază alela I H	recesivă
Sindromul Scheie tip I—S	Regurgitare aortică	Redori articulare, inteligență redusă, opacități corneene	>95	adult	deficit de l-iduronidază (alela I S)	recesivă
Componenta Hurler Scheie tip I H/S	Regurgitare aortică și mitrală	Fenotip intermediar între sindroamele Hurler și Scheie	≥95	adultul tînăr	deficit de l-iduronidază alelele I H și I S	recesiv alelele tip I H și I S
Sindrom Hunter (sever) tip II	Regurgitare mitrală și aortică. Boala arterelor coronare, cardiomiopatie	Clinic mai atenuat ca tipul IH dar deces înainte de 15 ani	≥95	copilărie	deficit de-sulfoid uronid sulfatază	X linkat
Sindrom Hunter (mediu) tip II	Regurgitare mitrală și aortică, boala arterelor coronare	Supraviețuire pînă la 30—50 ani, inteligență păstrată	≥95	adultul tînăr	deficit de sulfoid-uronid sulfatază	X linkat
Sindrom Morquio tip IV	Regurgitare aortică	Modificări osoase severe cu gibozitate, nanism, opacități corneene, inteligență normală	75	adultul tînăr	deficit de N-acetil hexozamin sulfat sulfatază	recesiv
Sindrom Maroteaux Lamy	Regurgitare aortică și mitrală	Opacități corneene, modificări osoase severe, inteligență normală	≥95	copilărie	deficit de aril sulfatază B	recesiv
Mucolipidoza tip III	Regurgitare aortică și mitrală	Mînă în gheară și articulații blocate, facies dismorfic, cifoscolioză, opacități corneene, sindrom de tunel carpian inteligență scăzută	≥95	adultul tînăr	deficit de N-acetil-glucozamin-1 fosfat transferaza	recesiv
Polidistrofia pseudo-Hurler						

intoxicație cu fenilhidantoină, metabolizarea acesteia fiind împiedicată prin blocarea oxidazelor microsomale de către hidrazidă. În alte situații anomalia genetică determină un anumit răspuns din partea organismului față de medicamentele consumate, reflectînd o „predispoziție" moștenită care este de fapt o anomalie genetică latentă. Exemplul clasic este reprezentat de deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G_6-PD), transmis recesiv prin cromosomul X. Cînd individul purtător al anomaliei genetice ingeră anumite medicamente se produce hemoliza. Pentru acest tip de mutație genetică se cunosc aproximativ 90 de alele diferite care afectează peste 100 milioane de indivizi. Intensitatea hemolizei pentru unele medicamente este variabilă cu rasa.

Un alt exemplu de reacție adversă cu substrat genetic este creșterea presiunii intraoculare prin aplicarea de corticoizi (glaucom cortizonic), la unuii indivizi. Anomalia se transmite autosomal dominant.

Tabelul 1.21

Medicamente apte să producă o hemoliză la indivizii cu deficit de G_6-PD (Ferrier, 1975)

	Negri	*Albi*
Acetanilina	+++	
Diaphenylsulfone	++	+++
Nitrofurazona	+++	
Nitrofurantoin	+++	++
Sulfanilamida	++	
Sulfapiridin	+++	+++
Sulfisoxazol	++	
Chinidină		++
Primachină	+++	+++
Pamachină	+++	
Chinocid	++	++
Naftalină	+++	+++
Trinitrotoluen	+++	+++
Cloramfenicol	++	++
Nitriți	+	+++
Albastru de metilen	++	
Acid ascorbic	++	

1.11. PREVENIREA BOLILOR GENETICE

Preocuparea pentru scăderea frecvenței bolilor genetice și pentru cunoașterea riscului recurenței, cînd într-o familie a apărut o anomalie genetică, ocupă un loc din ce în ce mai important în ierarhia urgențelor de profilaxie. Sub forma bolilor metabolice (mutații monogenice), sau sub forma malformativă (ereditate poligenică și multifactorială) aceste afecțiuni se înscriu pe o curbă ascendentă ca frecvență, reprezintă o greutate pentru societate, familie și individul interesat și generează probleme de ordin afectiv.

1.11.1. CONSULTAȚIA GENETICĂ

Un rol esențial în prevenirea bolilor genetice îl au consultațiile de genetică, numite impropriu *sfat genetic*, pentru că nu reprezintă un sfat propriu-zis, ci o informație cît se poate de precisă, dublată de suportul moral.

Consultația genetică este un act medical specializat și complex, care urmărește stabilirea exactă a diagnosticului într-o boală prezumptiv genetică, manifestată la un individ și precizarea riscului recurenței în cazul cînd familia care a trăit o astfel de experiență dorește să mai aibă un copil *(sfat genetic retrospectiv)*. Sfatul genetic mai poate fi cerut de un cuplu cînd unul din soți are o afecțiune presupusă ereditară, cînd ambii soți sînt afectați de aceeași anomalie, cînd în familia unuia există una sau mai multe boli invalidante, sau cînd au existat avorturi spontane repetate.

Aspectul preventiv cu reducerea frecvenței bolilor genetice a căpătat un cadru nou, cu eficiență sporită, prin folosirea unor metode de stabilire prenatală, în faza precoce a diagnosticului în sarcinile cu risc crescut. Drumul a fost deschis de studiul citogenetic al lichidului amniotic (1966). S-au adăugat apoi metode de înaltă tehnicitate, care au permis vizualizarea fătului și a organelor sale interne (fetoscopia, echografia). Stabilirea timpurie a diagnosticului de malformații importante, sau decelarea unei afecțiuni profund invalidante, incompatibilă cu viața după o evoluție oarecare, impun întreruperea sarcinii în timp util și prin aceasta reducerea frecvenței genopatiilor *(sfat genetic prospectiv)*.

Paralel cu posibilitatea diagnosticului precoce, în unele afecțiuni s-au indicat și măsuri de tratament prenatal. Se cunoaște în prezent efectul favorabil al acidului folic în prevenirea deficitului de închidere a tubului neural, sau reducerea riscului recurenței pentru spina bifida, prin administrarea periconcepțională a unui preparat polivitaminic.

1.11.1.1. CONSULTAȚIA GENETICĂ RETROSPECTIVĂ

Pentru a putea da un răspuns de probabilitate în legătură cu riscul transmiterii unor boli genetice la descendenți sau dacă există riscul ca o anomalie ereditară să se reproducă la mai mulți copii din aceeași familie este necesară parcurgerea mai multor etape:

1. Confirmarea autenticității diagnosticului biochimic la cazul patologic studiat. Determinarea clinică și biologică a mutației genetice presupune, în primul rînd, cunoașterea imediată și perfectă a datelor din literatură privind genomutațiile și modul lor de transmitere. Această condiție reprezintă un element de mare dificultate, ținînd seama de existența unui număr foarte mare și mereu în creștere, de mutații genetice (peste 2 000, descrise în genetica umană).

La necesitatea de a avea un bagaj informativ enorm se mai adaugă uneori dificultăți legate de variabilitatea exprimării genetice. În unele cazuri, o expresie fenotipică este produsă de mai multe tipuri de mutații genetice. De exemplu, o creștere a fenilalaninei serice poate fi asociată cu fenilcetonuria clasică (absența sau deficitul de fenilalanin hidroxilază) cu absența sau deficitul de pteridin reductază, sau cu deficitul de sinteză a biopterinei. Alteori, afecțiunile genetice au manifestări diferite, toate fiind efecte pleiotrope ale unei singure gene mutante. De exemplu, în galactozemie o gamă largă de semne clinice (cataractă, hepatomegalie, malabsorbție, septicemie neonatală, deficit mintal) sînt legate de deficitul unei singure enzime specificată de o anomalie genetică autosomal recesivă. Expresivitatea variabilă a unor genopatii face ca în unele boli simptomatologia să fie redusă, sau tabloul clinic să se com-

pleteze cu vîrsta, ca în maladia Recklinghausen. În plus, nu orice semn familial este și genetic. Unii factori de mediu, ca infecțiile și substanțele teratogene, pot simula afecțiunile genetice.

În descifrarea tabloului clinic, un rol important îl joacă încadrarea semiologiei variabile a unor boli genetice într-un sindrom sau o boală anumită și stabilirea modului de transmitere ereditară. De exemplu, hidrocefalia observată la un copil de sex masculin cu malformații ale policelui sugerează o formă determinată de agenezie a regiunii posterioare a apeductului lui Sylvius, produsă de o mutație pe cromosomul X.

Sfatul genetic presupune, pe lîngă competența profesională a medicului consultant, existența unor laboratoare bine utilate, capabile să efectueze determinări citogenetice, enzimogenetice, imunogenetice, teste de coagulare etc. Pentru unele boli, ca miopatiile centronucleare, este necesar examenul de microscopie electronică; pentru diferențierea unor mucopolizaharidoze sînt necesare culturile de fibroblaști; pentru diagnosticul neurolipidozelor se indică biopsia cerebrală.

II. Stabilirea filiației în boala studiată. Printr-o *anamneză* riguroasă se urmărește cunoașterea mai multor elemente:

— *starea de sănătate a membrilor familiei*, cazurile de avorturi spontane, născuții morți;

— *vîrsta și antecedentele obstetricale ale mamei* individului bolnav, evoluția sarcinii în special în primele 12 săptămîni, eventualii factori teratogeni din această perioadă: medicamentele primite, infecții (rubeola); expunere la raze X;

— *antecedentele tatălui*, vîrsta, consanguinitate posibilă cu mama;

— dacă există în familie un caz identic sau cu trăsături similare;

— dacă în familie există indivizi cu anomalii pe care probandul nu le are, dar care se știe că pot apare în boala respectivă;

— dacă există rude cu boli recunoscute ca fiind determinate genetic;

— care este originea etnică a familiei? (se știe că nanismul Mulibrey este un exemplu de boală genetică întîlnită la finlandezi).

Pe baza datelor obținute se alcătuiește un arbore genealogic, în ordine cronologică, cuprinzînd întreaga listă a fraților, surorilor și a tuturor rudelor, pe linie maternă și paternă.

Reprezentarea grafică a genealogiei se face după o schemă unică, respectînd următoarele principii:

— Se începe cu ascendenții cei mai îndepărtați cunoscuți. Fiecare generație figurează pe aceeași linie orizontală numerotată cu cifre romane sau cu litere majuscule.

— În interiorul fiecărei generații se notează cu simboluri indicațiile relative la sex, avorturi, adopțiune, sterilitate, gemelaritate etc., precum și indicațiile referitoare la tipurile de legătură ale cuplului (căsătorie, legătură nelegitimă).

— Se precizează în legendă informațiile referitoare la starea de sănătate sau anumite boli.

— Cazul discutat (cazul index sau *propositus*) se desemnează cu o săgeată (fig. 1.43 și 1.44).

III. Aprecierea riscului apariției sau recurenței bolii genetice pentru informarea obiectivă a cuplului consultat. Această etapă decurge din rezultatele obținute în etapele de cercetare anterioare, care procură date în

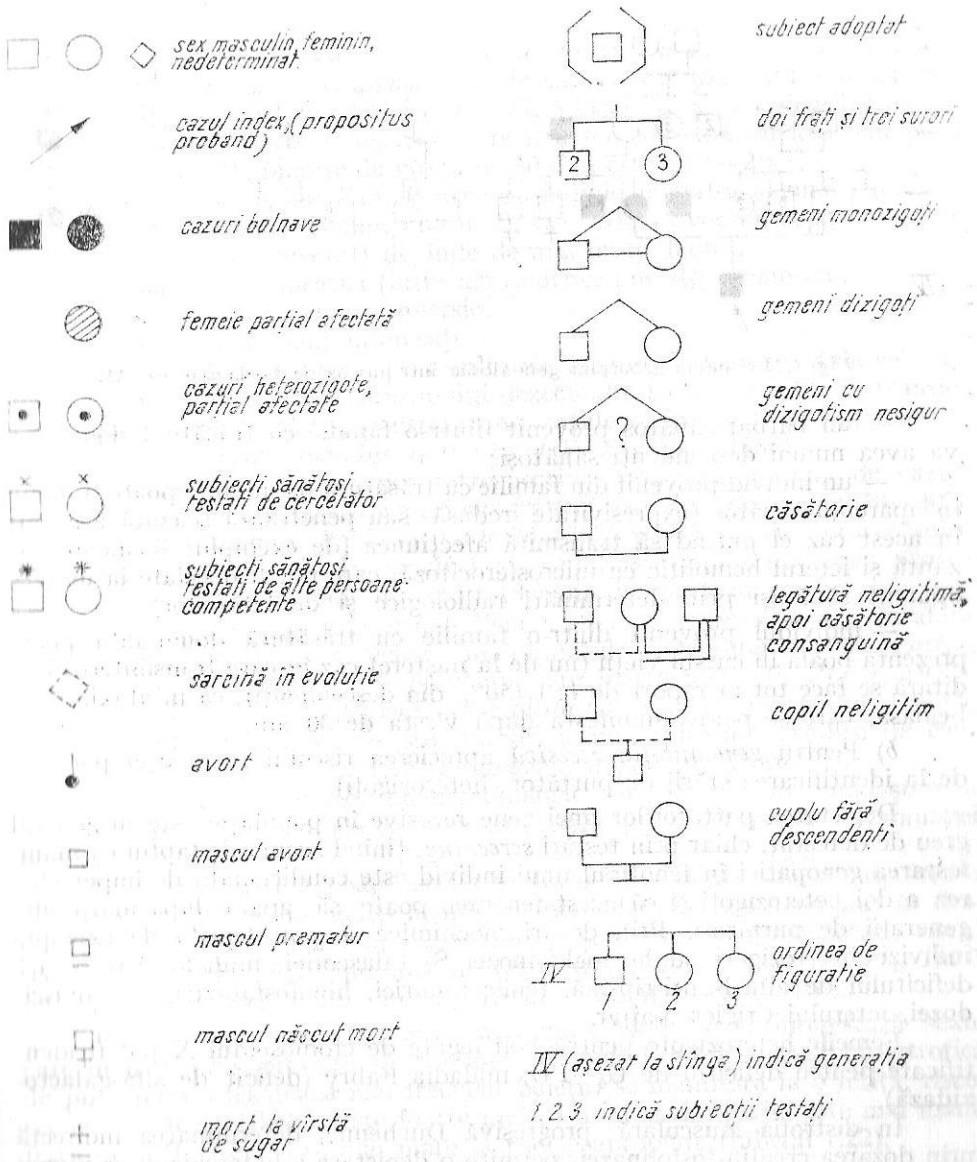


Fig. 1.43. — Simboluri internaționale folosite în stabilirea arborelui genealogic.

legătură cu tipul de boală (ereditară, congenitală, fenocopie) și cu tipul de transmitere ereditară (dominantă, recesivă).

A. *Dacă afecțiunea este determinată de o genomutație*

a. În cazul *transmiterii dominante*, aprecierea riscului recurenței se face pornind de la starea de sănătate a individului:

— individul afectat prezintă riscul de a avea 50% din descendenți cu aceeași afecțiune (raport 1:1);

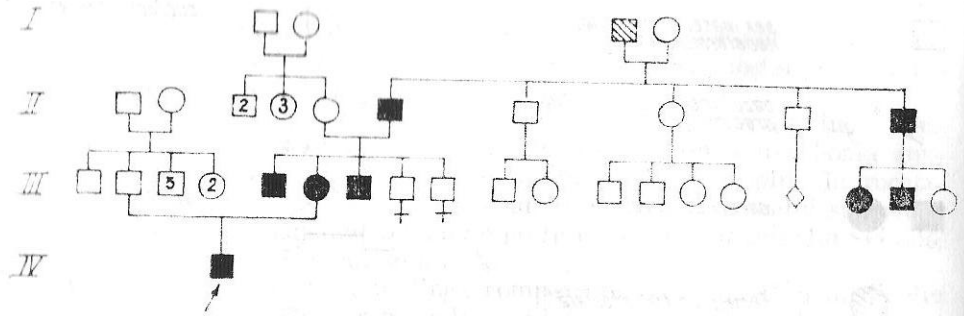


Fig. 1.44 Schema arborelui genealogic într-un caz de boală exostozantă.

— un bărbat sănătos provenit dintr-o familie cu trăsătură dominantă va avea numai descendenți sănătoși;

— un individ provenit din familie cu trăsătură dominantă poate fi numai în aparență sănătos (expresivitate redusă sau penetranță scăzută a genei), în acest caz el putînd să transmită afecțiunea (de exemplu: boala exostozantă și icterul hemolitic cu microsferocitoză, care pot fi decelate la indivizi aparent sănătoși prin determinări radiologice și de laborator);

— individul provenit dintr-o familie cu trăsătură dominantă poate prezenta boala în cursul vieții (nu de la naștere) caz în care transmiterea ereditară se face tot în raport de 1 : 1 (50% din descendenți), ca în ataxia cerebeloasă, care se poate manifesta după vîrsta de 30 ani.

b) Pentru *genomutația recesivă* aprecierea riscului recurenței pornește de la identificarea stării de purtător (heterozigoți).

Depistarea purtătorilor unei gene recesive în populație este în general greu de detectat, chiar prin testări *screening*, ținînd seama de faptul că manifestarea genopatiei în fenotipul unui individ este condiționată de împerecherea a doi heterozigoți și că acest fenomen poate să apară după mai multe generații de purtători. Prin dozări biochimice se pot depista de exemplu indivizi heterozigoți ai hemoglobinozei S, talasemiei, maladiei Tay Sachs, deficitului de alfa l-antitripsină, fenilcetonuriei, hipofosfataziei, mucoviscidozei, icterului Crigler Najjar.

Femeile heterozigote pentru boli legate de cromosomul X pot fi identificate pentru deficitul de G_6—PD, maladia Fabry (deficit de alfa-galactozidază).

În distrofia musculară progresivă Duchenne, determinarea indirectă prin dozarea creatin-fosfolinazei, permite o depistare a heterozigoților numai în 75% din cazuri, iar în hemofilie măsurarea activității factorului VIII și a antigenului factorului VIII, în 80% din cazuri.

Dacă frecvența unei gene autosomal recesive este cunoscută, frecvența purtătorilor heterozigoți se poate calcula după formula Hardy-Weinberg.

c) *Pentru genomutația recesivă legată de cromosomul X.*

Bărbatul purtător, căsătorit cu o femeie sănătoasă va avea descendenți de sex masculin sănătoși și de sex feminin purtătoare heterozigote. Băieții acestor purtătoare vor prezenta boala și jumătate din fete vor fi heterozigote pentru anomalia genetică.

B. *Dacă afecțiunea este determinată de o cromosomopatie.* *a*) *În cazul anomaliilor de număr.* Cel mai bine studiat este riscul recurenței în trisomia 21. În afara translocațiilor și mozaicurilor parentale, se apreciază că riscul recurenței pentru femeile care au avut un prim copil cu trisomie 21, înainte de vîrsta de 30 ani, este de 1—2%.

b) *În cazul translocațiilor.* Pentru un individ purtător al unei remanieri cromosomale echilibrate (fenotip normal), riscul de a avea un copil cu o anomalie dezechilibrată (afectat) depinde de mai mulți factori:

— de felul translocației (între acrocentrici sau alți cromosomi),

— dacă anomalia este o inversie.

— după cromosomii interesați.

Din anchetele europene pe rezultatele diagnosticelor prenatale se constată că riscul recurenței cariotipului dezechilibrat este de 5,3% în translocațiile parentale, de 13,1% pentru translocațiile reciproce și de 9% în inversii (cu excepția cromosomului 9) (Grjraud F. și colab., 1980).

Prin consultațiile genetice retrospective, procentul maxim de cazuri ce se pot preveni, în funcție de mărimea fratriei, este de aproximativ 30—40% pentru bolile transmise dominant și de 20—30% pentru bolile recesive autosomale și legate de sex. În practică procentele sînt mult mai mici pentru că primul caz într-o familie nu este totdeauna diagnosticat precoce sau pentru că sfatul genetic nu este urmat. Pentru anomaliile cromosomice, în afara translocațiilor familiale și pentru malformațiile sistemului nervos central, proporția de cazuri ce pot fi prevenite este foarte mică (P. Royer, 1977).

c) *Dacă boala este determinată multifactorial* riscul recurenței depinde de persistența și acțiunea acestor factori asupra viitorilor produși de concepție (medicamente cu acțiune teratogenă, expunere la raze X).

Asocierea mai multor factori etiologici sau incompleta cunoaștere a acestora împiedică formularea unei probabilități de recurență a anomaliei în cauză.

În aceste cazuri se poate estima o cifră de risc empiric, cu atît mai mare cu cît sînt afectați mai mulți membri dintr-o familie. De exemplu: în despicătura buzei, în cazul unui copil afectat și a părinților neafectați, riscul recurenței este de 5%. Cînd sînt afectați 2 copii, riscul crește la 10%. Dacă un copil și un părinte sînt afectați riscul recurenței este de 15%.

Riscul recurenței este mult mai mare cînd boala interesează sexul care în mod obișnuit este afectat mai rar. Astfel, dacă stenoza hipertrofică de pilor (care afectează mai frecvent băieții) se manifestă la o fetiță, riscul recurenței acestei boli crește foarte mult. Cu cît malformația este mai manifestă cu atît riscul este mai mare la rudele apropiate (tabelul 1.22).

d) *Dacă boala este congenitală* (prezentă la naștere, dar netransmisă ereditar) cauza malformațiilor trebuie căutată în factori infecțioși sau de altă natură, care au acționat în perioada embrionară *(toxoplasmoză, virus citomegalic, rubeolă).*

În aceste situații absența factorului ereditar elimină riscul reapariției unor cazuri similare.

În etapa actuală, ținînd seama de criteriile riguroase care stau la baza sfatului genetic, de dificultățile tehnice impuse de determinarea unei anomalii genetice și de necunoscutele remanierilor cromosomale, informarea cuplului consultat cuprinde în special date referitoare la aspectul clinic

Tabelul 1.22

Riscul recurenței în fratria cu malformații congenitale comune (Nelson, 1977)

	Anencefalia	Spina bifida	Despicătură de buză ± palat	Despicătură de palat	Picior varus equin	Luxație congenitală de șold, depistată la naștere	Boală Hirschprung	Boală Legg Perthes	Stenoză pilorică
Frecvența în populație/1 000	0,2—5	0,2—4	1	0,4	1,2	4	0,2	0,7	3
Raportul de sex masculin/feminin	0,5	0,8	1,6	0,7	2	0,31	3,7	5,2	5
Riscul unui copil după un frate afectat, cu părinți normali	4	6	4	3	3	14	4	4	3
Riscul unui copil după 2 frați afectați	10		9						

al bolii. Se explică consecințele medicale, bazele genetice și riscul recurenței, în termeni ușor de înțeles, folosind metode vizuale (grafice, scheme etc.). Cuplul trebuie să cunoască impactul potențial pe care boala îl poate avea în familie. O boală letală la naștere este clasificată ca foarte severă, dar una care determină decesul la 16 ani (de exemplu) va avea implicații mai profunde pentru familie. Concluziile medicale vor fi mai puțin categorice, lăsînd părinților posibilitatea deciziei de a avea un copil și de a accepta riscurile unei afecțiuni genetice, de a întrerupe sarcina, de a adopta un copil sau de a recurge la o însămînțare artificială (recomandată în toate cazurile autosomal recesive și în bolile dominante severe).

1.11.1.2. CONSULTAȚIA GENETICĂ PROSPECTIVĂ

Prevenirea prospectivă a bolilor genetice se referă la două modalități distincte: *a)* detectarea condiției de heterozigot; *b)* diagnosticul antenatal.

1.11.1.2.1. Detectarea heterozigoților

Prin această modalitate se urmărește prevenirea bolilor metabolice produse prin genomutații care specifică un defect enzimatic ce poate fi pus în evidență. Se poate adresa întregii populații, ceea ce este greu de realizat și prea costisitor pentru randamentul scontat, sau se poate aplica unor grupuri populaționale cu risc crescut, prin metoda *screening*-ului (depistarea indivizilor aparent sănătoși, purtători ai defectului enzimatic). Pentru a fi eficientă, metoda de *screening* trebuie să folosească teste de laborator simple, ușor de manipulat, economice, sensibile (să fie pozitive la un număr mare de purtători — dacă este posibil la 100%) și specifice (să dea rezultate negative la indivizii genotipic sănătoși pentru afecțiunea căutată).

Detectarea heterozigoților este utilă în acordarea sfatului genetic în scop preventiv, în mai multe situații:

— în cazul *heterozigoților pentru o genă mutantă dominantă*, neafectați fenotipic (prin penetranță redusă și expresivitate variabilă sau cînd debutul

bolii este tardiv), recunoașterea defectului primar se face prin mai multe metode: examenul clinic minuțios, examenul radiologic, teste biochimice. Detectarea precoce a anomaliei genetice poate permite în unele situații aplicarea precoce a unor metode terapeutice (tabelul 1.23).

— La *indivizii heterozigoți pentru o genă autosomal sau X linkat recesivă*, depistarea stării de purtător este posibilă într-un număr limitat de afecțiuni. Riscul manifestării clinice (sub forma unor boli metabolice, în general), condiționat de starea homozigotă (moștenirea mutației genetice în doză dublă, cîte una de la fiecare părinte) este rar întîlnit în afara cuplurilor consanguine. Metodele de depistare ale heterozigoților prin teste biochimice și histoenzimologice sînt costisitoare și greu de aplicat în studii populaționale. În unele zone geografice cu frecvență crescută a unor boli autosomal recesive se practică sistematic *screening*-ul acelor afecțiuni (maladia Tay Sachs și *sickle-cell* anemia, în unele regiuni din America). Determinarea deficitului enzimatic în țesuturile bolnavilor heterozigoți este posibil într-un număr restrîns de boli metabolice (tabelul 1.24).

1.11.2. DIAGNOSTICUL PRENATAL

În prezent diagnosticul prenatal reprezintă modalitatea cea mai importantă de prevenire folosită în sarcinile cu risc crescut pentru bolile genetice și malformative. Metodele de investigație s-au îmbogățit treptat și pe măsura creșterii experienței în acest domeniu, caracterul preventiv al diagnosticului prenatal a căpătat un rol principal.

Prima încercare de explorare a fătului s-a făcut în 1950 cînd s-a determinat pentru prima dată sexul fetal, prin examenul cromatinei sexuale în celulele lichidului amniotic. În 1966 s-a realizat cultura de celule amniotice (Steele și Breg), ceea ce a făcut posibil diagnosticul aberațiilor cromosomale și apoi în 1968 (Nadler), diagnosticul biochimic al unor boli metabolice. În 1972, David Brock a dovedit că în anencefalie și spina bifida, lichidul amniotic prelevat în săptămîna a 17-a de sarcină conține o cantitate importantă de alfa-fetoproteină. Ulterior s-au folosit metode de înaltă tehnicitate, ca fetoscopia și echografia care au permis vizualizarea și respectiv repararea unor defecte malformative, cu mare precizie.

Investigațiile prenatale se pot efectua printr-o strînsă colaborare între genitori, medicul practician, obstetrician, genetician și asistenta socială într-un cadru de strategie preventivă a bolilor genetice, în care îmbunătățirea calității de supraveghere a gravidelor ocupă un loc central. Acumularea unui volum mare de date rezultate din acțiunile de depistare și uneori de tratament *in utero* a unor malformații a generat un capitol nou, acela al patologiei fetale.

1.11.2.1. INDICAȚIILE DIAGNOSTICULUI PRENATAL

Diagnosticul prenatal se practică în cazul unui cuplu cu risc înalt:
— după nașterea unui copil cu anomalii citogenetice (cel mai frecvent un sindrom Down);
— cînd unul dintre părinți are o translocație;
— cînd mama are vîrsta peste 38 de ani;
— în cazul iradierii embrionului;
— cînd una din rudele apropiate are un copil cu sindrom Down;
— după nașterea unui copil cu malformații majore;
— cînd mama a avut avorturi repetate.

Tabelul 1.23

Detectarea heterozigoților asimptomatici în bolile dominante (Goldstein și Brown, 1980)

Afecțiunea	Metode de detectare		Măsuri terapeutice posibile prin detectare precoce
	Examen clinic	Examene de laborator	
1	2	3	4
Hemocromatoza		Sideremie	Se previne ciroza, insuficiența cardiacă, diabetul zaharat
Boala Gilbert		Bilirubinemie	Diagnostic diferențial cu boli hepatice severe
Sindromul Peutz — Jeghers	Pete melanice pe buze, mucoasa bucală, degete	Radioscopie intestinală	Valoare în diagnosticul diferențial al hemoragiilor digestive
Polipoza familială		Ex. colon; colonoscopie	Prevenirea carcinomului de colon
Sindromul Gardner	Chisturi sebacee multiple, lipoame, fibroame, osteoame, anomalii dentare	Ex. colon și de intestin subțire, colonoscopie	Prevenirea carcinomului de colon
Adenomatoza endocrină multiplă	Lipoame multiple	Calcemia, glicemia, radiografia de șa turcească, stomac, intestin	Prevenirea complicațiilor hipercalcemiei, hiperglicemiei, ulcerului peptic, cancerului metastatic
Hiperparatiroidismul		Calcemia, hormonul paratiroidian	Prevenirea complicațiilor hipercalcemiei
Hipercolesterolemia familială	xantoame, xantelasma	Colesterolemia Activitatea receptorului pentru lipoproteine cu densitate joasă în culturi de fibroblaști	Prevenirea bolilor coronariene precoce
Sindromul Holt-Oram	Anomalii ale corpului, ale policelui; suflu sistolic de defect septal atrial	Ex. mîini, evaluare cardiacă	Prevenirea complicațiilor defectului cardiac
Sindromul Noonan	Hipertelorism, bărbie mică, urechi jos implantate, ptoză palpebrală, deformări sternale, criptorhidie, stenoză de arteră pulmonară	Evaluare cardiacă. Radiografii de schelet	Prevenirea insuficienței cardiace
Sferocitoza ereditară	Splenomegalie, icter	Frotiu sangvin, reticulocite, hemoglobină, rezistență globulară	Prevenirea anemiei, colelitiazei
Sindromul Marfan	Ectopie de cristalin Suflu sistolic mitral și aortic. Extremități lungi	Examen ocular la lampa cu fantă, index metacarpian	Scăderea riscului anevrismului disecant, prevenirea orbirii

Continuare tabelul 1.23

1	2	3	4
Rinichiul polichistic		Examen urină, urografie, angiografie renală măsurarea tensiunii arteriale	Prevenirea uremiei și a complicațiilor hipertensiunii
Acidoza tubulară renală	Rahitism renal	Radiografie renală (nefrocalcinoză), pH urinar, calcemia, calciuria, ionograma serică	Prevenirea acidozei, osteoporozei, litiazei renale
Porfiria acută intermitentă		Determinarea uroporfirinogen sintetazei în hematii	Evitarea acutizărilor prin evitarea unor medicamente ca barbituricele

Tabelul 1.24

Deficiențe enzimatice parțiale demonstrate in vitro în țesuturile heterozigoților afectați (după Duca-Marinescu, 1983)

Condiția	Enzima	Țesut
Histidinemia	Histidaza	Tegument
Homocistinuria	Cistation sintetaza	Ficat, limfocite
Aciduria argininsuccinică	Argininsuccinaza	Eritrocite
Deficiența de hexokinază	Hexokinaza	Eritrocite
Deficiența de glucozo-6-fosfat -dehidrogenază	G-6-PD	Eritrocite
Deficiența galactokinazei	Galactokinaza	Fibroblaști în cultură
Galactozemia	Galactozo-1P-uridil transferaza	Eritrocite, leucocite, fibroblaști
Methemoglobinemia	NADH diaforaza	Eritrocite
Hipofosfatazia	Fosfataza alcalină	Ser
Boala Von Gierke	Glucozo 6 -fosfataza	Trombocite
Boala Lesch-Nyhan	Hipoxantin-guanin-fosforibozil transferaza	Fibroblaști în cultură, foliculi piloși

Din statisticile mari rezultă că cea mai importantă indicație de monitorizare a sarcinii o constituie vîrsta înaintată a mamei (tabelul 1.25).

Tabelul 1.25

Influența vîrstei mamei în apariția malformațiilor (G. Marzolf și colab., 1980)

Vîrsta (ani)	Malformații majore 1 000 nașteri	Sindrom Down/1 000 nașteri
sub 25	16	0,65
26 — 34	17	1,10
35 — 39	29	1,60
peste 40	48	10

1.11.2.2. METODELE DE DIAGNOSTIC PRENATAL

Stabilirea unui diagnostic de boală determinată genetic se poate face prin două metode: indirecte, prin determinări biochimice și citogenetice în sîngele și limfocitele femeii gravide; directe, prin folosirea aparaturii de vizualizare a defectelor fetale și prin cercetări efectuate în lichidul amniotic și pe vilozități coriale.

I. **Metode indirecte de diagnostic.** *a) Studiul citogenetic al limfocitelor materne*, știind că printre ele se află și limfocite fetale care au trecut în circulația maternă.

b) Dozarea alfa-fetoproteinei în serul femeii gravide, valorile crescînd mult în cazul defectelor de închidere a tubului neural. Printr-un studiu sistematic efectuat în Anglia (Wald, 1976), determinarea alfa—fetoproteinei în serul matern, în săptămînile a 14-a și a 22-a de sarcină a permis o depistare a spinei bifida în 50% din cazuri și a anencefaliei în 90% din cazuri.

c) Cercetarea unor metaboliți în urina mamei. Estrogenii urinari sînt scăzuți în caz de anencefalie.

II. **Metode directe de diagnostic.** *a) Studiul lichidului amniotic.* Prelevarea lichidului amniotic prin amniocenteză precoce, se face prin puncție transabdominală între săptămîna a 16-a și a 18-a de sarcină, după reperare echografică prealabilă a inserției placentare și a locului puncției. Se extrag aproximativ 20—40 ml de lichid care permit diferite studii citobiochimice țintite pentru anumite anomalii. După o prealabilă centrifugare, se separă celulele amniotice pe care se pot efectua numeroase cercetări ca: determinarea sexului cromatinian, examen ultrastructural, examen citochimic și culturi celulare. Cu supernatantul se efectuează studii virale, hormonale și biochimice.

Culturile de celule amniotice. Celulele lichidului amniotic provin în principal din pielea fătului (fibroblaști), din tractul respirator, digestiv și urină. Sînt prezente și celule macrofage. Pe aceste celule, multiplicate prin culturi se practică: a) *studiul cariotipului:* colorare standard, colorații pentru bandarea cromosomilor. Prin aceste metode se decelează cromosomopatii de număr (trisomii), deleții, gonosomopatii; *b) dozări enzimatice* pentru diagnosticul bolilor metabolice. Se consideră că aproximativ 60 boli metabolice sînt susceptibile de a fi detectate prin culturi de fibroblaști. Dintre acestea, 30 sînt deja diagnosticate prin stabilirea deficitului enzimatic (tabelul 1.26); *c) tipajul HLA* pe celule, ca *markeri* ai unei anomalii genetice; *d) studiul ADN* celular prin metode de inginerie genetică (recombinări de ADN) cu rezultate aplicabile în prezent în studiul hemoglobinopatiilor. Studiul ADN fetal izolat se poate face, în aceste cazuri, cu ajutorul unei sonde moleculare specifice, radioactive, numită ADN complementar (ADNc). Aceasta este capabilă să se atașeze ADN-ului complementar corespunzător globinei care în prealabil a fost secționată în fragmente de diferite mărimi cu ajutorul enzimelor de restricție și separate prin electroforeză. După alipirea ADNc de fragmentele de globină separate se poate recunoaște prezența sau absența genelor beta sau alfa din ADN-ul celulei fetale și astfel se stabilește diagnosticul de talasemie (vezi capitolul de inginerie genetică).

Studiul biochimic al lichidului amniotic se referă la determinarea unor constituenți normali care pot fi modificați cantitativ sau calitativ și la existența unor constituenți anormali. Printre determinările cu valoare în diagnosticul prenatal se enumeră: creșterea alfa-fetoproteinei în anencefalie și spina bifida; dozarea 17—OH progesteronului pentru deficitul de 21-hidroxilază; prezența acetilcolinesterazei cerebrale (în mod normal absentă), în malformațiile tubului

Tabelul 1.26

Boli ereditare ale metabolismului posibil de a fi diagnosticate in utero (C. Stoll, 1980)

Boala	Deficit
Acidemie isovalerică	Dehidrogenaza acidului isovaleric CoA
Acidemie propionică	Deficit de propionil CoA carboxilază
Aciduric argininosuccinică	Argininosuccinază
Aciduric methylmalonică	Metilmalonic CoA mutaza
Aciduric orotică I	Orotidilic-pirofosforilaza și orotidilic decarboxilaza
Aciduric orotică II	Orotidilic decarboxilaza
Aspartil glicosaminurie	Hidrolază specifică
Ataxie intermitentă	Piruvat decarboxilază
Colesteril ester (supraîncărcare de)	Colesteril ester hidrolază
Citrulinemie	Sintetaza acidului argininsuccinic
Cistinoză	Acumulare de cistină
Deficit imunitar combinat	Adenozin deaminază
Ehlers-Danlos tip IV	Colagen tip III
Ehlers-Danlos tip VI	Colagen lisil hidroxilaza
Ehlers-Danlos tip VII	Procolagen peptidaza
Fabry (boala) (LX)	Ceramid trihexosidaza
Farber (boala)	Ceramidaza
Fucosidoza	Alfa-1-fucosidaza
Deficit de galactokinază	Galactokinază
Galactosemie	Galactozo-1-fosfat uridil transferaza
Gangliosidoza GM, generalizată tip I	Beta-galactozidaza A, B, C
Gangliozidoza GM, juvenilă tip II	Beta-galactozidaza B, C
Gangliozidoza GM_2 tip I Tay-Sachs	Hexosaminidaza A
Gangliozidoza GM_2 tip II Sandhoff	Hexosaminidaza, A, B
Gaucher (boala)	Glucocerebrozidaza
Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (deficit) (LX)	Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza
Glicogenoza tip II Pompe	Alfa-1-4-glucozidaza
Glicogenoza tip III	Amilo-1-6-glucozidaza
Glicogenoza tip IV	Amilo (1 — 4, 1 — 6) transglucozidaza
Hemocistinurie	Cistationin sintetaza
Hiperlipoproteinemia tip II (AD)	Reglarea defectuoasă a 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductoza, tulburare de legătură a lipoproteinelor de celule
Hiperlizinemia	Lizin-cetoglutarat reductaza
Hiperplazie congenitală de suprarenală	21-hidroxilaza (frecvent)
Hipofosfatazia	Fosfataze alcaline
Krabbe (boala)	Galactocerebrozid-beta-galactozidaza
Lactosil ceramidoza	Lactosil ceramidaza
Lesch-Nyhan (boala) (LX)	Hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza
Leucinoza	Decarboxilaza
Leucodistrofia metacromatică	Arilsulfataza A
Manosidoza	Alfa-manozidaza
Menkes (sindrom)	Anomalie de incorporare a cuprului
Mucolipidoza tip II	Enzime lizozomale
Mucolipidoza tip III (pseudo Hurler)	Enzime lizozomale
Mucopolizaharidoza I (Hurler și Scheie)	Alfa-L-iduronidaza
Mucopolizaharidoza II — Hunter (LX)	Sulfo-iduronid sulfataza
Mucopolizaharidoza III A.-Sanfilippo A	Heparan sulfat sulfataza
Mucopolizaharidoza III B-Sanfilippo B	N-scetil-alfa-D-glucosaminidaza
Mucopolizaharidoza IV-Morquio	N-acetilhexozamin-6-sulfat sulfataza
Mucopolizaharidoza VI — Maroteaux Lamy	Arilsulfataza B
Mucopolizaharidoza VII	Beta-glucuronidaza
Niemann-Pick(boala)	Sfingomielinaza

(continuare) tabelul 1.26

Boala	Deficit
Ornitinemia	Ornitin cetoacid amino-transferaza
Fosfataza acidă (deficit)	Fosfataza acidă
Fosfohexoza-isomeraza (deficit)	Fosfohexoza isomeraza
Porfirie	Porfibilinogen deaminaza
Porfirie eritropoietică	Uroporfirinogen III cosintetaza
Refsum (boala)	Oxidaza acidului fitanic
Testicul feminizant (LX)	Proteine de legătură a androgenilor
Valinemie	Valin transaminaza
Wolman (boala)	Lipaza acidă
Xeroderma pigmentosum	Endonucleaza specifică

Legenda

AD : autosomal dominant, LX : legat de cromosomul X. Celelalte afecțiuni sînt transmise după modul autosomal recesiv.

neural; electroforeza glicosaminoglicanilor pentru diagnosticul diferențial al formelor de mucopolizaharidoză, dozarea gamma-glutamiltransferazei, a dizaharidozelor și izoenzimelor fosfatazei alcaline, în diagnosticul mucoviscidozei.

Incidentele amniocentezei. În timpul efectuării amniocentezei se pot produce, rareori, unele incidente.

Puncția poate fi albă sau sanguinolentă (prezența hematiilor împiedică dezvoltarea culturilor celulare). Riscul cel mai important este hemoragia feto-maternă (în 14% din cazuri), prin trecerea hematiilor fetale în circulația maternă. Izoimunizarea poate fi prevenită prin administrarea intravenoasă a unei doze de 85 micrograme de gamma-globuline anti-D. Avorturile spontane prin amniocenteză se notează la 0,5 % din cazuri.

b) Prelevarea de sînge fetal **in utero** se practică din 1974. Se poate face în săptămîna a 20-a de gestație prin puncția venei plăcii coriale (placentocenteză) sub controlul fetoscopului, sau prin puncția transabdominală a vaselor ombilicale sub control echografic. Această metodă permite diagnosticul antenatal al hemoglobinopatiilor (formele grave de talasemie și drepanocitoză) și al hemofiliilor prin determinarea deficitului de factor VIII.

c) Prelevări de țesuturi fetale pentru efectuarea biopsiei cutanate și hepatice în scopul unor determinări histoenzimologice.

d) Fetoscopia și embrioscopia. Reprezintă două tehnici de vizualizare directă a fătului.

Fetoscopia constă în introducerea în cavitatea amniotică, pe cale abdominală și sub anestezie locală, a unui sistem de fibre optice cu lumină rece prin intermediul unui trocar cu diametrul de 2,2—3,3 mm. Se cercetează fragmentar prin fetoscop fătul, placenta, cordonul ombilical, amniosul. Prin fetoscopie sînt depistate fantele labiale, artrogripozele, malformațiile de membre, focomelia, polidactilia.

Embrioscopia constă în introducerea prin colul uterin a unui histeroscop de contact, care se aplică direct pe membranele ovulare intacte. Se practică în săptămîna a 8-a — a 12-ade sarcină. Se pot observa părți din embrion și în special mîinile. Lipsa de transparență a membranelor, abundența lichidului amniotic pot împiedica reperarea embrionului. Fetoscopia și embrioscopia reprezintă metode invazive cu risc de avort spontan.

e) Înregistrarea cardiografică permite înregistrarea și diagnosticul tulburărilor de ritm cardiac

f) Diagnosticul echografic al malformațiilor

Introducerea echografiei în cercetarea genetică a modificat semnificativ posibilitățile de diagnostic antenatal și valoarea sfatului genetic. Pentru decelarea malformațiilor externe și interne ale fătului se folosesc în mod complementar două tipuri de aparate: aparat cu *baleiaj manual*, cu care operatorul reconstituie o imagine precisă, cu ajutorul cupelor succesive și aparate zise *cu timp real* care arată mișcările fătului și permite observarea modului cum acesta trăiește în uter.

Explorarea echografică depistează două categorii de semne: *elemente nespecifice* care sînt asociate în general cu malformații ca: anomalii ale lichidului amniotic, ascita fetală, edemul fetal, modificarea biometriei fetale și — *anomalii anatomice* ale craniului și rahisului, viscerelor, extremităților și pereților corpului.

Elemente echografice nespecifice (semne de apel):

— *Anomaliile lichidului amniotic.* Volumul normal al lichidului amniotic crește progresiv pînă la 1 000 ml în săptămîna a 38-a după care scade pînă la 500 ml la termen. Hidramnios-ul în afara diabetului, sarcinilor multiple și izoimunizării se asociază în 30 — 40% din cazuri cu malformații nervoase (anencefalie, mielomeningocel), stenoze digestive, hernii diafragmatice și chisturi intratoracice. Oligoamnios-ul, în afara semnelor de insuficiență utero-placentară, sugerează existența unei malformații renale (rinichiul avînd rol în producerea lichidului amniotic).

— *Ascita fetală* se decelează ca o zonă intraabdominală necogenă. Se asociază cu boli hemolitice ale fătului, malformații renale, digestive și cardiace.

— *Edemul fetal,* sub formă de edem subcutanat și decelarea scalpului fetal, poate fi expresia unei boli hemolitice (izoimunizare, talasemie) sau a unei malformații cardiace.

— *Biometria fetală* poate arăta o întîrziere de creștere intrauterină, care în absența unei cauze de natură gravidică, se corelează în proporție de 11% cu malformații fetale, cel mai frecvent întîlnite fiind anomaliile cromosomale, malformațiile renale și anencefalia.

Elemente echografice specifice:

— *Malformații ale tubului neural.* Hidrocefalia este depistabilă precoce prin observarea dilatării ventriculilor laterali. Spina bifida se constată prin absența închiderii arcului neural posterior cu aspect de U sau V. De asemenea, prin echografie se stabilește diagnosticul de anencefalie.

— *Malformații digestive,* ca atrezia duodenală, atrezia de ileon, omfalocelul pot fi suspectate prin echografie.

— *Malformații renale:* polichistoză, hidronefroză, agenezie.

— *Malformații ale pereților abdominali: omfalocelul* sau *gastroschisis* se detașează ca o masă în fața abdomenului care conține diferite organe: stomac, ficat, anse intestinale.

— *Malformațiile membrelor.* Se pot diagnostica focomelia, amputația unui membru, aplazia unui os al antebrațului sau gambei. Cu dificultate se pot determina malformațiile degetelor.

Sarcini gemelare monstruoase. Lipirea gemenilor monozigoți monoamniotici, ca eventualitate foarte rară, se precizează cu ușurință prin metoda echografică.

Determinarea sexului fătului este posibilă în ultimul trimestru de sarcină fără să aibă valoarea unui act medical.

g) Diagnosticul radiologic în malformații. Înainte de 18 săptămîni fătul nu este vizibil la explorarea radiologică, care de altfel trebuie evitată. În a 2-a parte a sarcinii radiografia conținutului uterin poate aduce informații despre anomaliile scheletului și anencefalie.

h) Amniofetografia permite vizualizarea organelor și contururilor fetale prin injectarea intraamniotică de lipidol. Este o metodă invazivă și traumatică (risc infecțios, ruptură de membrane, naștere prematură). Se utilizează în cazurile extreme, cînd riscul malformației este foarte mare și echografia nu a determinat cu certitudine diagnosticul.

Multitudinea de investigații care intră încă în protocolul diagnosticului prenatal dovedește că nici o metodă nu este capabilă prin ea însăși să depisteze toate anomaliile. Echografia ocupă un loc privilegiat printre celelalte explorări. Ea precede și completează amniocenteza precoce, precede fetoscopia și prelevarea de sînge *in utero* și permite evitarea amniofetografiei (fig. 1.45).

Politica sanitară cea mai eficace este de a permite populației de femei însărcinate să beneficieze de o metodă de depistare în funcție de frecvența unor malformații în raport cu zona geografică (depistarea beta-talasemiei în țări ca Grecia și Italia, a defectelor de închidere a tubului neural în Scoția și Țara Galilor) și în raport cu vîrsta înaintată a mamei.

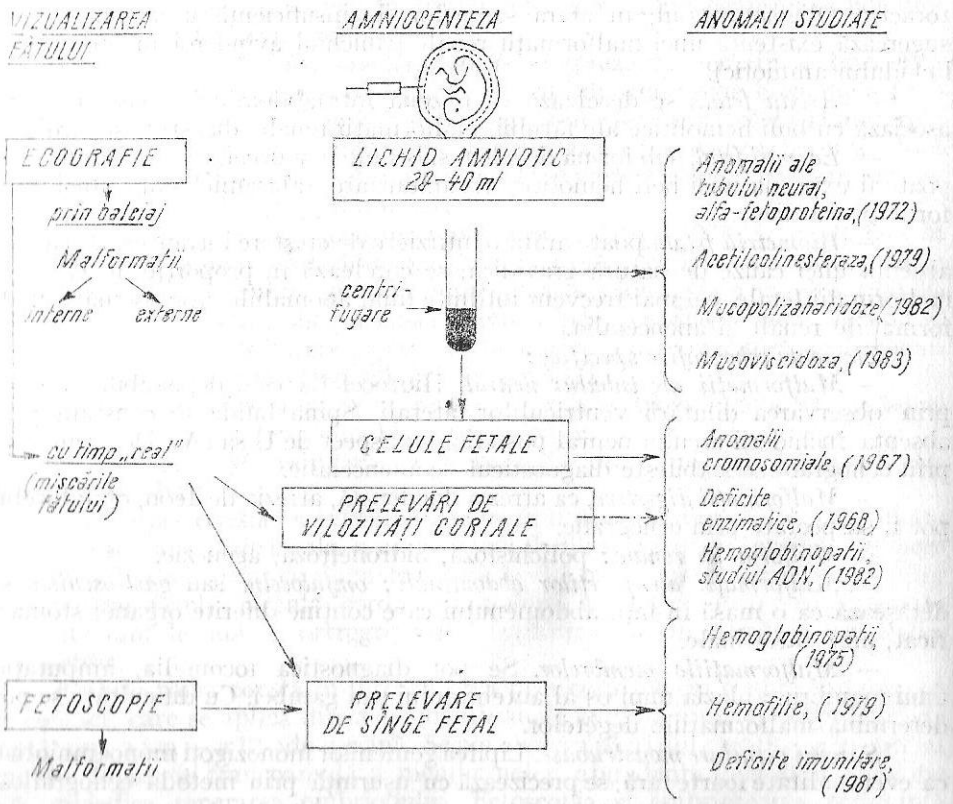


Fig. 1.45. — Metode de investigație în timpul vieții fetale (A. Boué, 1984).

Tabelul 1.27

Valoarea tehnicilor de diagnostic antenatal (C. Marzolf și colab., 1980)

	Amniocenteză		Embrioscopie	Fetoscopie	Sînge fetal	Hormonologie maternă	Cardiotocografie	Echografie	Radiologie peste 20 săptămîni	
	Celule fetale	Biochimie							Conținut uterin	Amniofetografie
Cromosomice	++				++					
Metabolice		+			+					
Hemoglobinopatii					+					
Membre			+	++				+	+	+
Cord							+	+		
Organe genitale				++				+		+
Sistem nervos central			+	++		?		+	+	+
Tub digestiv		?+				+		+		+
Despicătură labială, palatinală		?+		+				?+		
Aparat urinar								+		?
Tumori			?+	++				+		+
Metodă atraumatică						+	+	+	+	

1.12. TRATAMENTUL BOLILOR GENETICE

Tratamentul anomaliilor genetice este încă limitat. El cuprinde metode terapeutice convenționale care se adresează fie prevenirii unor afecțiuni (în general malformații) fie efectelor determinate de o tulburare metabolică prin deficit enzimatic.

Manipulările genetice care au intrat în practica de laborator și în biotehnologie, menite să corecteze defectul la locul de origine (în structura ADN-ului), deschid o perspectivă plină de speranțe într-o patologie considerată pînă nu demult inabordabilă sub aspect terapeutic (vezi capitolul „ingineria genetică").

1.12.1. TRATAMENTUL PRENATAL

În prezent acest tratament îmbracă aspectul încă modest al prevenirii unor boli malformative determinate multifactorial. Din datele publicate pe această temă se reținmai multe rezultate cu efect favorabil:

— administrarea periconcepțională a unui preparat polivitaminic a scăzut riscul de recurență în spina bifida de la 4,7% la 0,8% (Smithells și colab., 1981);

— reducerea pînă la dispariție a defectelor de tub neural prin tratament cu acid folic (Laurence și colab., 1981);

— ca urmare a măsurilor de igienizare a mediului înconjurător, a igienei mentale a viitoarei mame, și tratament cu vitamina B_1 s-a redus riscul pentru recurența fantei palatine de la 15% la 0,5% (asemănător cu cel din populația generală).

— Rezultate asemănătoare s-au obținut în prevenirea fantei prin tratament cu acid folic (Talarova M., 1982).

— Recent au fost încercate cu succes intervenții de mică chirurgie intrafetală (introducerea unei sonde vezicale în unele malformații obstructive de căi urinare) și transfuzii fetale în cazuri de incompatibilitate Rh.

1.12.2. TRATAMENTUL POSTNATAL

Numeroasele procedee terapeutice folosite în cazul unor boli ereditare traduc efortul de corectare parțială a unor anomalii transmise recesiv, manifestate prin defect enzimatic cu tulburări metabolice secundare.

A. Terapia de substituție folosește enzime sau proteine care administrate pe cale intravenoasă, sînt preluate și utilizate în celulele deficiente. Prin această metodă se tratează: *a) hemofilia A*, cu concentrare de factor VIII extras din sîngele uman; *b) agammaglobulinemia*, cu gammaglobuline specifice; *c) deficitul de colinesterază*, cu plasmă umană sau cu extracte enzimatice purificate.

B. Împiedicarea efectelor blocajului enzimatic. În unele boli metabolice se poate acționa asupra fazelor metabolice care sînt legate de un deficit enzimatic. Există mai multe eventualități:

a) Cînd substratul enzimei în cauză provine din mediul exterior, se reduce sau se elimină administrarea acelui produs. Astfel, în fenilcetonurie se administrează dietă cu restricție de fenilalanină, în galactozemie se exclude laptele din alimentație, în hipercolesterolemie familială se reduce cantitatea de colesterol alimentar;

b) Cînd prin blocajul enzimatic se împiedică formarea unei substanțe hormonale, se administrează, în tratament substitutiv, hormonul respectiv (tiroxină, cortizon, hormoni mineralocorticoizi, hormon de creștere, hormon antidiuretic).

c) Prin procedee chirurgicale se poate scurtcircuita organul în care se constată blocajul metabolic, ca în glicogeneza I și III. Prin *shunt* porto-cav, glucoza absorbită în intestin trece direct în marea circulație asigurînd nevoile tisulare.

C. Îndepărtarea depozitelor chimice precursoare blocajului metabolic se poate face cu substanțe chelatoare, ca D-penicilamina, folosită în ciroza hepatolenticulară.

D. Tratarea efectelor secundare ale unor boli metabolice se poate face pe cale chirurgicală: *a)* intervenție chirurgicală de corecție, ca în cazul malformațiilor congenitale (fantă labiopalatină, polidactilie, sindactilie, cardiopatii, anomalii renale, digestive); *b)* intervenția chirurgicală care acționează asupra mecanismului patogenic ca de exemplu splenectomia în sferocitoza ereditară; *c)* intervenții chirurgicale cu caracter preventiv, ca în sindromul Gardner (tumori osoase și ale părților moi, polipi ai colonului), unde colonectomia previne malignizarea polipilor; *d)* intervenții chirurgicale cu efect de ameliorare a tulburărilor clinice, ca în maladia Hunter, prin transplantarea unui fragment de piele și administrarea subcutanată de fibroblaști.

1.13. INGINERIA GENETICĂ

Izolarea genelor, în stare pură, din patrimoniul ereditar al unei ființe vii și eventual modificarea lor într-un anumit scop a condus, în ultimul deceniu, la apariția unui domeniu vast de cercetare, *ingineria genetică* efectuată pe microorganisme. Esența acestui fascinant cîmp de activitate constă în scindarea precisă a unei molecule de ADN cu ajutorul unei enzime de restricție, fenomen realizat de Herbert Boyer și Stanley Cohen (1972). S-a obținut astfel deschiderea lanțului de ADN și scoaterea unei secvențe a acestuia, reprezentînd una sau mai multe gene și s-a creat posibilitatea inserării în acel loc a altui grup de gene, secțiunile fiind lipite apoi cu ajutorul enzimelor. Această descoperire a stat la baza unei revoluții în biologie prin folosirea a două metode noi, *recombinarea ADN* și obținerea *anticorpilor monoclonali*. Prin aplicarea acestora la problemele practice medicale ale omenirii a apărut un domeniu nou, numit *biotehnologia*.

Primele încercări de inginerie genetică au fost abandonate pentru o perioadă de timp din cauza unor incertitudini de ordin etic. Ele s-au axat pe proprietatea bacteriofagilor de a încorpora în cromosomii lor, o parte, sau totalitatea ADN-ului unei celule bacteriene, pe care apoi o părăsesc sau o distrug. Bacteriofagul se va reproduce în continuare folosind genele bacteriei ca și cînd ar fi ale sale, proprii. Acești fagi au fost numiți transductori. Folosind această particularitate a bacteriofagilor, Delbruc', Herscher și Luria au izolat gena care controlează fermentația glucidică din *Escherichia coli* pe care au numit-o operonul

lactoză. Ei au folosit pentru acest experiment bacteriofagi care captează gena și părăsesc celula. În felul acesta s-a izolat un fragment de ADN din *E. coli*. În 1971, Paul Berg a încercat modificarea structurii bacteriei *E. coli* prin folosirea bacteriofagului. Întrucît activitatea bacteriofagilor este imprevizibilă și greu de controlat, Paul Berg a avut ingeniozitatea de a folosi ca intermediar între bacteriofag și celula bacteriană, un virus a cărui replicare este constantă. Autorul a folosit pentru aceasta virusul SV-40 (Simian virus, clasat pe locul 40 în seria virusurilor susceptibile de a infecta maimuța și a produce cancer la animale). Într-o primă fază, ADN-ul din SV 40 a fost transferat în bacteriofag și în al 2-lea timp bacteriofagul a fost introdus în bacterie. Multiplicarea bacteriei s-a făcut în continuare după modelul ADN din virus, ca urmare a *recombinării fragmentelor genice*. În această etapă de cercetare, Robert Pollack a sugerat pericolul infectării sușei de *E. coli* care trăiește în colonul uman, cu SV 40, cancerigen la animal și pericolul de a induce formarea de tumori la om. Această ipoteză a declanșat o puternică reacție a oamenilor de știință față de aspectele de etică ale ingineriei genetice, culminînd cu Conferința Asilomar (California, 1973), după care continuarea experimentelor a fost interzisă.

Controversele iscate din primele rezultate ale recombinării genelor au fost lămurite prin descoperirea în timp a două fenomene: a) recombinările de ADN nu sînt apanajul ingineriei genetice, ele producîndu-se spontan în natură, cu o viteză atît de mare încît se poate considera mai util ca ele să fie controlate prin manipulări de laborator, decît să fie lăsate la voia întîmplării; *b*) ingineria genetică beneficiază de tehnici atît de precise și de măsuri de protecție biologică și fizică, în unități de categorie specială (P_1), încît pericolul catastrofelor umane este exclus. În privința virusului SV 40 (care fusese prezent în culturile de țesut renal de maimuță, utilizate și anterior pe scară largă în fabricarea vaccinului antipoliomielitic — prezență necunoscută la vremea respectivă), cercetări retrospective au infirmat efectul său cancerigen la om.

a) *Recombinările spontane de ADN*. Reprezintă un fenomen obișnuit în natură. Un exemplu îl constituie sușele de *E. coli*, a căror virulență a evoluat prin mecanismul recombinărilor de ADN.

Tulpinile enteropatogenice de *E. coli* reprezintă o cauză importantă a bolilor diareice la copil. Ele se numără printre factorii care determină moartea în septicemii, în stările de imunodeficiență și după intervențiile chirurgicale. Pînă în urmă cu 20 de ani erau mai puțin răspîndite, iar plasmidele (formațiuni de ADN extracromosomal) erau rare. În prezent 30 — 50% din toate varietățile de *E. coli* conțin plasmide, în medie trei tipuri pentru fiecare varietate. Plasmidele trec de la o bacterie la alta, printr-o modalitate cu totul particulară: unul din filamentele de ADN se desprinde din interiorul unei celule (masculină) și pătrunde în altă celulă (feminină), cu care vine în contact și în care reconstituie, prin replicare, echivalentul rămas în celula masculină. Reproducerea plasmidei se face independent de reproducerea bacteriei. Rolul plasmidelor este variabil. Ele pot „învăța" o celulă de a fabrica enzime de rezistență la antibiotice.

Recombinările spontane de ADN sînt dovedite de asemenea la virusuri și la animale. Din două virusuri diferite prin recombinări de ADN, poate rezulta un virus nou. Această eventualitate a fost demonstrată prin experiența din 1976, la San-Francisco, în care recombinarea unui virus inofensiv al babuinului cu un virus inofensiv al șoarecelui a dus la formarea unui hibrid care declanșează cancerul nu numai la babuini și șoareci dar și la cîini, cimpanzei și în culturile de celule umane.

b) *Ingineria genetică generează recombinări de ADN inofensive*

Hibrizii experimentali rezultați în bacterii din recombinările fragmentelor de ADN prezintă următoarele particularități:

— sînt incapabili să sintetizeze purina, substanță chimică indispensabilă sintezei unei părți din ADN, fără de care germenii nu sînt virulenți;

— sînt incapabili să fabrice acidul diaminopimelic, indispensabil formării învelișului germenilor;

— nu rezistă la temperaturi de 37°C (în corpul animalelor cu sînge cald);

— nu pot trăi la temperaturi sub 32°C, deci în apă, aer și sol;

— nu pot fermenta sau folosi hidrați de carbon;

— sînt sensibili la raze ultraviolete, deci distruși de lumina zilei;

— nu pot primi informații genetice de la alte organisme;

— sînt rezistenți la numeroși fagi, deci refractari la transmiterea sau recepționarea de ADN la om sau la virusuri.

Aceste dovezi de securitate au stat la baza reluării experimentelor de inginerie genetică în ultimii 10 ani.

1.13.1. TEHNOLOGIA RECOMBINĂRII ADN

Prezentată simplificat, tehnica recombinării ADN este un procedeu de introducere a unui ADN străin într-o celulă gazdă (bacterie sau alt microorganism), într-o formă care să permită menținerea și reproducerea ADN-ului străin, pe măsura dezvoltării și multiplicării celulelor gazdă. Prin selecționarea segmentului de ADN, care specifică o anumită proteină, acesta poate induce în celula gazdă o sinteză dirijată, omogenă a proteinei în cauză. Întrucît microorganismele au rate de creștere foarte mari, dintr-o celulă gazdă se poate obține prin cultură, un număr mare de celule identice numite celule *monoclonale* (după procedeul de *clonare* utilizat). În acest fel se poate realiza sinteza economică, sigură și reproductibilă a unor substanțe de natură proteică, în cantități mari, necontaminate de agenți virali sau de altă natură.

Fenomenul de recombinare a ADN cuprinde mai multe etape:

a) fragmentarea ADN izolat din genomul unei celule, în locuri specifice cu ajutorul unor enzime de restricție sau endonucleaze. Se cunosc aproximativ 100 de enzime de restricție, de origine bacteriană;

b) determinarea secvențelor de nucleotide din fragmentul de ADN selecționat;

c) introducerea fragmentului de ADN în celula gazdă, care este de obicei bacteria *E. coli*. Acest proces este realizat cu ajutorul unui vector, care poate fi plasmida sau bacteriofagul. Cel mai frecvent folosită este plasmida care se poate replica independent de ADN-ul celulei gazdă și poate codifica sinteza de proteine;

d) selecția unei clone ce caracterizează populația de bacterii gazdă purtătoare a noului genom și a cărei multiplicare asigură obținerea de material proteic în cantități mari.

Întrucît izolarea din genom a unui fragment de ADN (genă) care specifică pentru o anumită proteină este greu de realizat, obținerea genei dorite se poate face pornind de la replica acesteia, ARNm, care este specific și complementar ADN-ului și care aduce mesajul genetic, în celula programată pentru sinteza proteinei (de exemplu, ARNm pentru factorul IX se găsește în țesutul hepatic).

Cu ajutorul unei enzime virale *transcriptaza inversă (revers transcriptase)* se realizează retransformarea ARNm într-o copie a ADN-ului, numită ADN complementar (ADNc). Acesta, mult mai stabil decît ARNm, este inserat în plasmidă și aceasta încorporată apoi în bacterie. Plasmidele utilizate în laboratoare provin din plasmide naturale care conservă genele de rezistență la unele antibiotice (penicilină, tetraciclină). Acești *markeri* de rezistență se folosesc la selecționarea bacteriilor care găzduiesc plasmida hibridată, și la reperarea clonelor care au incorporat ADNc.

Faza următoare, extrem de dificilă, constă în izolarea din zecile de mii de colonii bacteriene, acea colonie care conține ADN-ul specific pentru o proteină anumită. Există numerose metode de triaj care necesită perfecționări. Una din ele folosește sonde de ADN produse prin sinteză chimică, cu secvență identică sau apropiată cu cea a unei porțiuni din ADNc căutat. Sonda, marcată radioactiv se va lipi de ADNc cu care seamănă structural și dă coloniei respective amprenta de radioactivitate. Această colonie, izolată, va reprezenta punctul de plecare al culturii monoclonale care va sintetiza proteina programată de ADNc. Cu această tehnică au fost donate proteine umane ca factorul de coagulare IX, alfa$_1$-antitripsina, insulina (fig. 1.46 I și II).

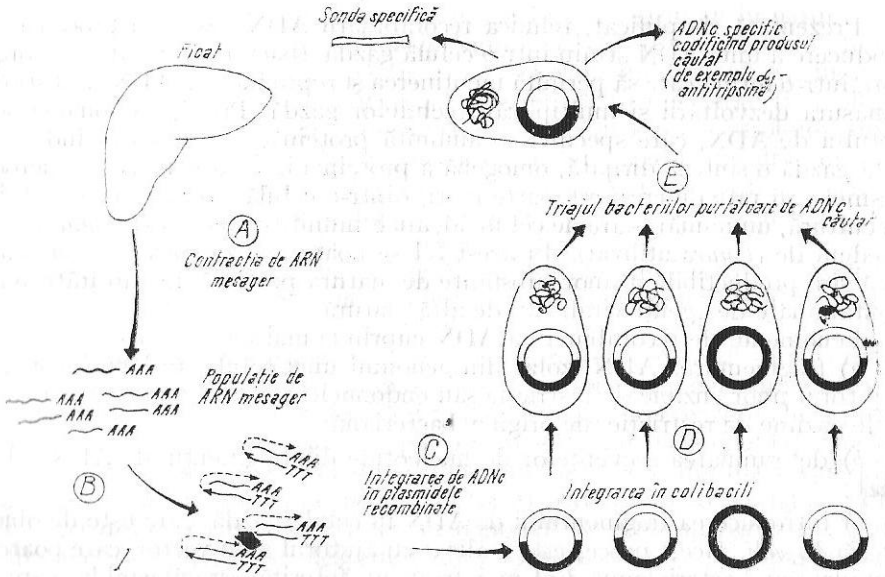


Fig. 1.46. — Etapele sintezei proteice prin inginerie genetică, I. Izolarea (clonajul) ADN care specifică o proteină, A) Izolarea ARNm total din ficat. B) Copierea ARNm în ADN complementar (ADNc) cu ajutorul reverstranscriptazei. C) ADNc este grefat într-o plasmidă bacteriană (E. coli), cu rol de vector. D) Plasmidele „grefate" sînt introduse în colibacili. E) Populațiile bacteriene sînt triate prin diferite metode, pînă ce se izolează clona care conține ADN$_c$ specific, care codifică pentru o anumită proteină (de exemplu alfa 1-antitripsina).

1.13.2. APLICAȚIILE INGINERIEI GENETICE

Industria biotehnologică este în prezent puternic implicată în sinteza de medicamente, de vaccinuri, în diagnosticul unor afecțiuni, în fabricarea alimentelor.

1.13.2.1.1. Sinteza insulinei umane

În sinteza insulinei umane se folosesc două tehnici de recombinare genică.

A. Sinteza independentă a celor două lanțuri ale insulinei (A și B) și ulterior cuplarea lor (metoda descrisă de Goeddel și colab., 1979).

B. Sinteza proinsulinei prin *tehnica de transcriere inversă* și apoi conversia ei în insulină (Villakomaroff 1978).

A. Sinteza insulinei umane cu ajutorul E. coli (fig. 1.32).

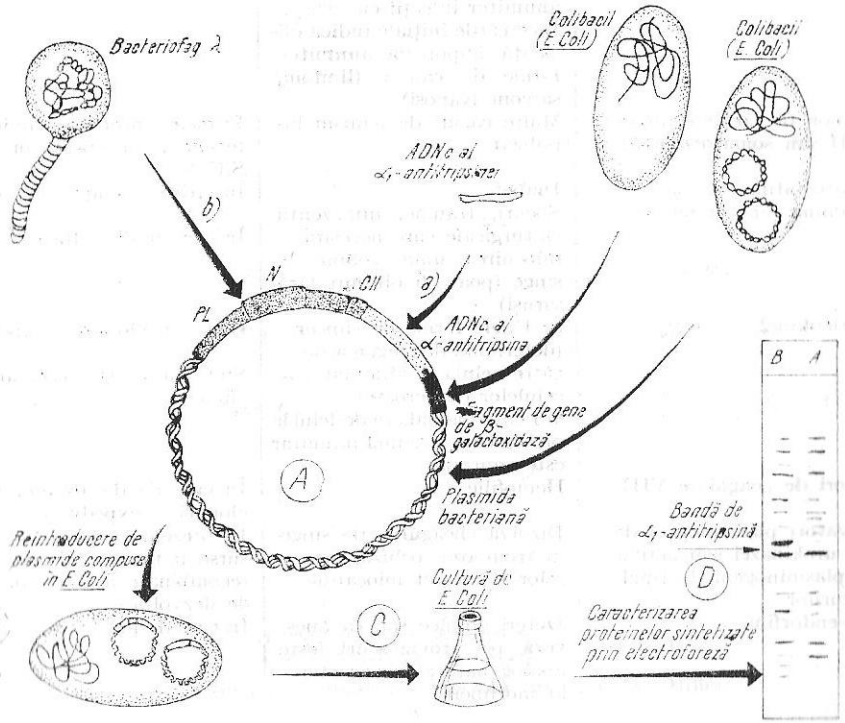


Fig. 1.46. — II. Producerea proteinei umane (alfa 1-antitripsina) cu ajutorul bacteriilor A) „Elaborarea" unei plasmide bacteriene capabile să sintetizeze proteina în cantități mari, prin: a) inserarea genei (în cazul de față ADNc al alfa 1-antitripsinei) în plasmida pBR 322. b) inserarea unor fragmente de ADN, de reglare, care permit bacteriei să decodifice mesajul genetic: secvența „promotor" și gena ce codifică pentru proteina N din bacteriofag. Traducerea este usurată prin folosirea *situs*-ului de legătură a ribozomilor genei cII, provenită tot din bacteriofag. B) Plasmida astfel echipată este reintrodusă în bacterie. C) În anumite condiții de temperatură plasmida se exprimă din abundență, sintetizînd o dată cu multiplicarea bacteriei, proteina umană, care devine o proteină majoritară a bacteriei folosite. D) Acest lucru este dovedit prin analiza electroforetică a proteinelor produse de colibacil, în absența ADNc (coloana A) și în prezența ADNc (coloana B). (P. Tolstoshev, J. P. Lecocq, 1984).

a) Se pornește de la sinteza chimică a lanțurilor proteice A și B, constituite din cîte 200 nucleotide;

Tabelul 1.28

Exemple de produse obținute prin tehnologia de recombinare a ADN și care pot fi utilizate terapeutic (Pettijohn D. .E., 1984)

Produsul	Aplicabil la	Stadiul de dezvoltare
Insulina umană	Diabet	Încercări clinice efectuate în S.U.A. Distribuția pe plan mondial planificată pentru decembrie 1983
Interferon	Nesigur; posibil să fie un agent eficient împotriva anumitor infecții cu viruși. Încercările inițiale indică eficiență împotriva anumitor forme de cancer (limfom, sarcom Kaposi)	
Hormon de creștere uman (HGH sau somatotropină)	Multe cazuri de nanism hipofizar	Primele încercări clinice terminate cu succes în S.U.A.
Somatostatina	Diabet	Încercări clinice în curs
Albumina din ser uman	Șocuri, traume, intervenții chirurgicale care necesită înlocuirea unui volum de sînge (poate fi obținut fără viruși)	În curs de dezvoltare
Interleukin-2	*a*) Unele forme de cancer (determină distrugerea de către celula T stimulată, a celulelor canceroase)	Gena este clonată și expediată
	b) Poate da maladii de felul leprei la care sistemul imunitar este suprimat	Sînt planificate încercări clinice
Factori de coagulare VIII	Hemofilie	În curs de dezvoltare. Genă clonală și expediată
Activatori plasminogeni de felul urokinazei sau activatori plasminogeni de tipul țesuturilor	Dizolvă cheagurile de sînge în tromboză, ocluzia arterelor și infarct miocardic	În prezent se purifică din surse naturale, procedeul de recombinare a ADN în curs de dezvoltare
Beta-endorfină	Dureri cronice sau ca anestezic pe termen scurt (este analog natural nenarcotic al morfinei)	În curs de încercare

b) fiecare genă sintetică este legată de gena care codifică beta-galactozidaza, care la rîndul ei a fost clonată în plasmida p BR 322; c) plasmidele purtătoare ale genei lanțului A sau B și genei beta-galactozidazei sînt introduse în bacteria *E. coli*; d) creșterea *E. coli* în prezența galactozei necesită sinteza crescută de beta-galactozidază ce permite metabolizarea glucidului; e) bacteria va sintetiza o proteină hibrid de 1 004 aminoacizi, formată din beta-galactozidază legată de lanțul A sau B al insulinei, printr-un radical metionină; *f*) prin clivare lanțurile A și B sînt eliberate de beta-galactozidază apoi recombinate prin oxidarea grupelor sulfhidril, ce aparțin cisteinei (tehnica folosită de compania Eli Lilly S.U.A.) (fig. 1.47).

Folosirea în clinică a insulinei obținute prin combinarea genetică a fost inaugurată în 1980 (H. Keen). De atunci a fost administrată la peste 1 000

indivizi. Rezultatele obținute atestă calitatea foarte bună a acestei insuline. Fabricarea în masă dă speranța reducerii costului medicamentelui. În general produsul acționează mai repede decît insulina porcină. Administrată la femeile

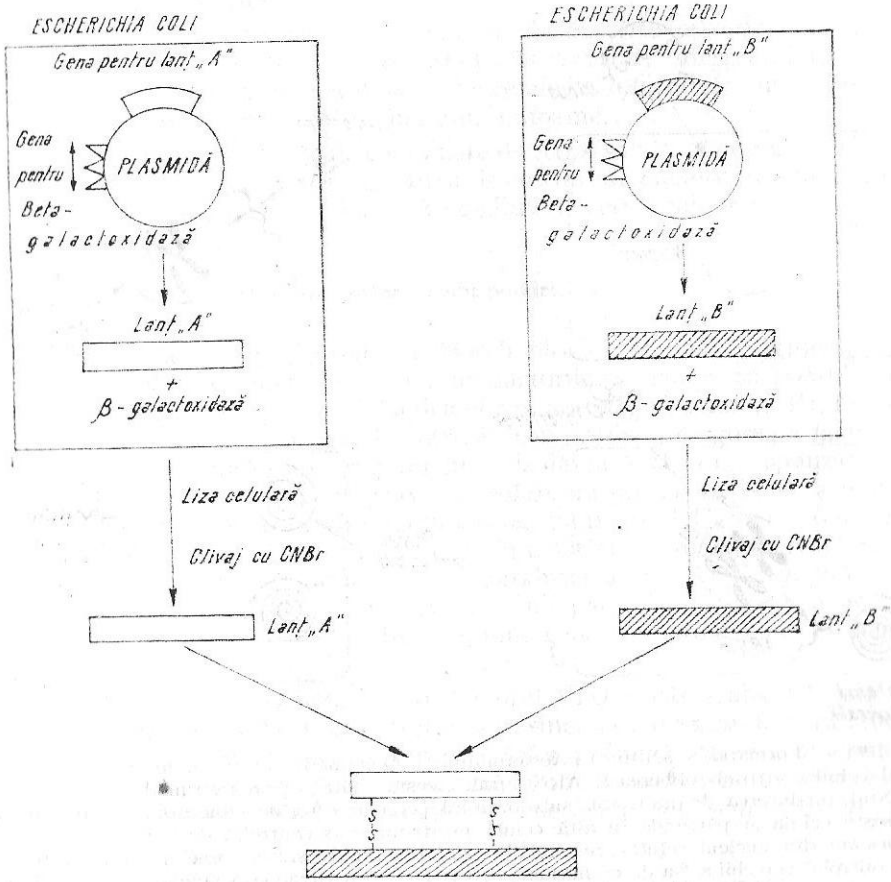


Fig. 1.47. — Insulina umană biosintetică (după W. L. Miller).

gravide a dus la scăderea avorturilor. La tineri, a permis reducerea semnificativă a dozelor. Are indicații precise la copilul diabetic în cazul rezistenței la insulina porcină și în cazul alergiei la insulina porcină.

1.13.2.1.2. Sinteza hormonului de creștere

Tratamentul nanismului cu hormon de creștere (G.H.) se folosește de peste 25 ani. Sinteza chimică a acestui hormon este dificilă datorită mărimii moleculei: 191 aminoacizi. Hormonul obținut de la cadavre este foarte costisitor pentru că sînt necesare 50 de hipofize colectate pentru a obține G. H. pentru un tratament de un an (5 000 — 10 000 de dolari).

Sinteza hormonului de creștere cu ajutorul *E. coli*, pornind de la izolarea ARN m care codifică G. H. din țesutul glandular al hipofizei pe calea trans-

crierii inverse, a devenit o metodă deosebit de utilă și economică. Primele aplicații clinice au determinat o stimulare a creșterii, în cazul nanismului hipofizar, cu 10 — 15 cm pe an (dublu față de rata de creștere a copiilor de aceeași vîrstă).

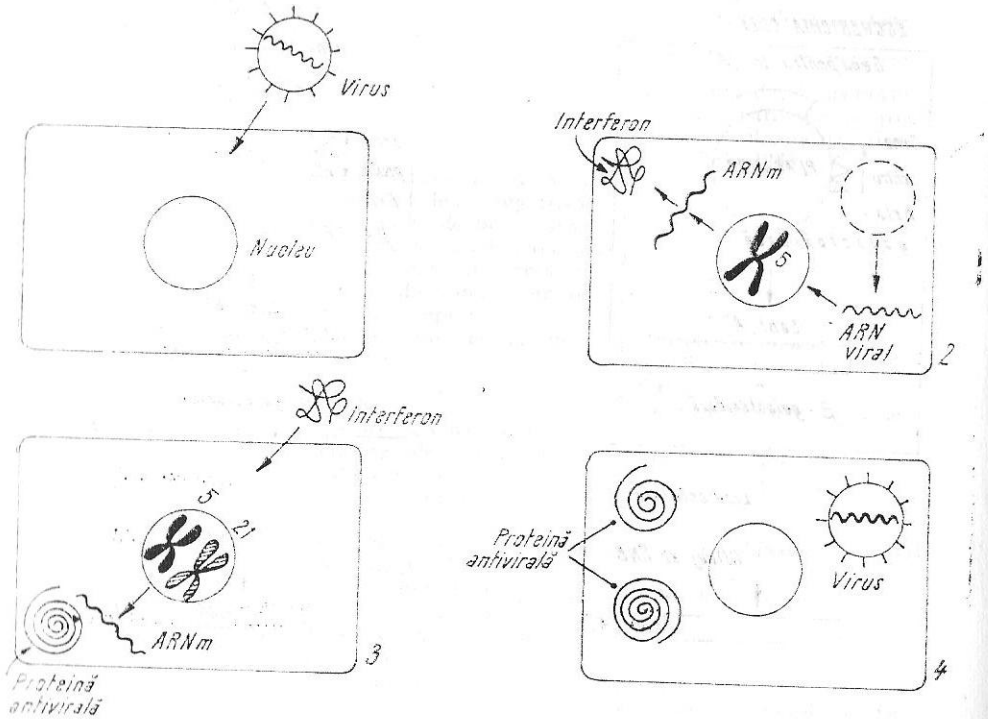


Fig. 1.48. — Formarea și acțiunea interferonului. 1. O celulă infectată cu un virus. 2. În interiorul celulei, virusul eliberează ARN viral. Acesta induce, prin intermediul ARN mesager (ARNm), producerea de interferon, sub controlul perechii a 5-a de cromosomi. 3. Interferonul părăsește celula și pătrunde în altă celulă printr-un *situs* controlat de perechea a 21-a de cromosomi din nucleul celular; în celulă interferonul induce sinteza unei proteine antivirale, sub controlul perechii a 5-a de cromosomi. 4. Cînd virusul invadează celula protejată de proteina antivirală, aceasta inhibă eliberarea ARN viral și deci acțiunea virusului.

1.13.2.1.3. Sinteza de interferon

Protecția față de o anumită boală în cadrul altei stări patologice a fost observată din 1937 (maimuțele infectate cu un anumit virus nu mai făceau febră galbenă). Această protecție era rezultatul unei *interferențe*. Factorul de rezistență la un virus, determinat de alt virus a căpătat numele de interferon (proteină antivirală) (fig. 1.48).

Interferonul a fost descoperit în 1957 de Alick Isaacs și Jean Lindemann. Activitatea sa este măsurată în unități și reprezintă cantitatea necesară pentru reducerea cu 50% a multiplicării virale (1 miliard de unități corespund la 1 mg de interferon).

Cu doze foarte mari de interferon s-au obținut efecte terapeutice în infecția gripală, în maladia incluziilor citomegalice la nou-născut, în hepatita serică B.

Interferonul are specificitate în specie. La om se cunosc trei tipuri de interferon: *a*) interferonul leucocitar; *b*) interferonul din fibroblaști, secretat de celule ce formează fibrina; *c*) interferonul imunitar, secretat de celule canceroase ale limfomului Burkitt.

În terapeutica anticanceroasă (extrem de costisitoare) folosirea interferonului izolat din leucocite și fibroblaști a dat rezultate interpretabile. A fost folosit în cancerul de sîn, cancerul osos, leucemia limfoblastică acută, mielomul multiplu, melanoame, cancerul de plămîn, limfoame.

Interferonul obținut prin recombinare de ADN sub formă de genă clonată în bacterie este mult mai ieftin. Un litru de cultură de bacterii produce aceeași cantitate de interferon ca și cîteva sute de litri de celule umane.

1.13.2.1.4. Sinteza de factori antihemofilici

Prin evoluția considerabilă a biotehnologiei se speră obținerea unor măsuri terapeutice eficiente în anomaliile factorilor sanguini. Începutul a fost făcut prin izolarea factorului IX (deficient sau absent în hemofilia B), folosind procedeul recombinărilor de ADN. Întrucît concentrația sanguină a factorului IX este extrem de mică (4 micrograme/ml), izolarea ARNm corespunzător din ficat este practic imposibilă. E. Davie și colab. au propus în 1979 ca matriță pentru sinteza ADN o secvență de aminoacizi din factorul IX bovin (cu structură apropiată de cea a factorului uman). Cu o astfel de sondă, marcată radioactiv, alcătuită din 52 nucleotide s-a reușit producerea unui ADN complementar ADN-ului factorului IX. Prin hibridare în celule bacteriene s-a realizat în 1982 selecționarea din culturi a bacteriilor conținînd gena corespunzătoare factorului IX.

Situația este mai dificilă pentru factorul VIII, a cărui absență este responsabilă de hemofilia A. Concentrația sa în sînge este extrem de mică (100 — 200 nanograme/ml). Structura sa (o proteină foarte lungă) nu este bine cunoscută și nu se știe nici locul exact de sinteză la om. Primele rezultate favorabile de clonare a factorului VIII prin inginerie genetică au fost semnalate în 1983.

1.13.2.1.5. Sinteza de factori ce intervin în sistemul fibrinolitic

Prin procedee de inginerie genetică s-a reușit producerea de urokinază și de activator tisular al plasminogenului, substanțe care în mod normal intervin în sistemul de fibrinoliză, împiedicînd formarea de trombuși (activează plasminogenul care produce plasmina, enzimă ce degradează fibrina). Numeroase laboratoare se orientează spre izolarea genei care codifică pentru activatorul *tisular* al plasminogenului care, spre deosebire de urokinază, activează numai plasminogenul incorporat în trombus, fără a stimula plasminogenul circulant și alte enzime, și prin aceasta scăzînd riscul hemoragiilor observate în folosirea urokinazei.

A fost de asemenea clonată și exprimată gena pentru antitrombina III care inhibă extinderea agregatelor de fibrină.

Cu aceste realizări s-au deschis noi posibilități în tratamentul trombozelor.

1.13.2.1.6. Sinteza de alfa-1-antitripsină

O cauză genetică a emfizemului pulmonar, cu insuficiență respiratorie cronică severă este deficitul de alfa-1-antitripsină. Această enzimă face parte din grupul antiproteazelor circulante care protejează țesuturile și proteinele sanguine față de proteaze (enzime degradante), în special față de cele secretate de leucocite. Alfa-1-antitripsina sintetizată în ficat, difuzează în afara sistemului circulator protejînd țesuturile, în special plămînul, împotriva emfizemului (inhibă elastaza care degradează elastina). Frecvența mutației genetice care determină deficitul de alfa-1-antitripsina este aproximativ 1/5 000 în Europa de Nord. Gena acestei enzime a fost clonată în 1979 oferind posibilitatea tratamentului în emfizemul produs de anomalia genetică.

1.13.2.2. ELABORAREA DE VACCINURI

Producerea vaccinurilor prin metode de recombinare a ADN se bazează pe tehnica sintezei unor proteine, în cantitate mare, prin clonarea genelor din virusuri și bacterii. Proteinele obținute sînt testate pe animale, fiind reținute acelea care induc titruri eficiente de anticorpi, capabile să neutralizeze agentul infectant. Cu acest tip de vaccinuri se elimină neajunsurile legate de vaccinurile convenționale și anume problema inactivării complete sau atenuării corespunzătoare a agentului infectant și contaminarea cu alți agenți infecțioși (tabelul 1.29).

Dintre vaccinurile studiate numai vaccinul hepatitei B se află în fază de încercare clinică.

Tabelul 1.29

Exemple de produse obținute prin recombinarea ADN, care pot fi utilizate cu vaccinuri (Pettijohn D.E., 1984)

Produsul	Aplicabil la	Stadiul de dezvoltare
Anumite proteine virale de suprafață și de mijloc ale virusului hepatitei B	Vaccinarea împotriva hepatitei	În curs de încercări clinice (proteinele de mijloc pot fi în curînd disponibile pentru diagnosticarea de rutină a hepatitei)
Proteinele diferitelor forme ale virusului gripei	Vaccinare împotriva gripei	În curs de dezvoltare
Glicoproteina D a virusului tip I și II a herpesului	Vaccinarea împotriva herpesului (inclusiv cel genital)	Genele au fost clonate, proteinele au fost obținute și testate cu succes la animale
	În stadiul de dezvoltare timpurie	
Proteinele antigene din gonococ	Sifilis și gonoree	Ineficient
Proteine antigene din bacterii bucale	Carii dentare	Ineficient
Proteinele de suprafață ale celulelor active din punct de vedere imunologic de *falciparum* în diferite stadii ale ciclului de viață	Malarie	Ineficient

1.13.2.3. PROBE DE ADN PENTRU DIAGNOSTICUL PRE- ȘI POSTNATAL

Pentru identificarea structurii normale sau cu aberații genetice a ADN-ului celulelor umane au fost sintetizate probe de ADN specifice, corespunzătoare stării normale sau patologice pentru unele afecțiuni metabolice cunoscute. Există deja probe de ADN pentru mai mult de 100 de gene umane. Cînd cauza moleculară a unei boli genetice este o mutație unică, segmentul de ADN analizat se hibridează, cu ADN-ul mutant căruia îi este complementar.

Studiul ADN pentru diagnosticul unei boli genetice se poate efectua, cu valoare de consultație genetică prospectivă, în perioada prenatală, în celulele fluidului amniotic în săptămîna a 16-a — a 17-a de sarcină sau în celulele-vilozităților coriale, în săptămîna a 8-a — a 10-a.

ADN-ul fetal, purtător al unei gene mutante, izolat prin tehnici de inginerie genetică, este segmentat cu ajutorul endonucleazelor în fragmente care sînt apoi separate prin electroforeză. Fragmentele care conțin gena mutantă sînt identificate cu o sondă radioactivă de ADNc, obținută prin sinteză chimică sau prin metoda recombinării. Cu această tehnică este posibil în prezent diagnosticul pre- și postnatal în anemia faciformă, talasemie, deficitul de alfa-1-antitripsină.

Potențialul imens al metodei cu probe de ADN constă în posibilitatea diagnosticării purtătorilor și a indivizilor afectați de o boală genetică. Pînă în prezent, din cele aproximativ 2 000 de anomalii genetice umane cunoscute, au fost identificate sub raportul deficitului enzimatic circa 140 de boli.

Descoperirea unor secvențe polimorfe de ADN în genomul uman (cazul ADN corespunzător factorului IX) care pot fi evaluate prin probe de ADN deschide noi perspective acestei metode de analiză genetică.

1.13.2.4. PROBE DE ADN PENTRU DIAGNOSTICAREA AGENȚILOR INFECȚIOȘI

Probe specifice de ADN, virale sau bacteriene sînt experimentate în sensul detectării agenților infecțioși specifici din fluidele organismului. Se testează probe pentru diagnosticul sifilisului, gonoreei, bolii herpetice, infecției cu *Chlamydia* (compania Celus S.U.A.). În acest cadru se explorează și posibilitatea efectelor terapeutice antivirale (virusuri ARN), prin metoda de fixare a hibrizilor.

1.13.3. TEHNOLOGIA ANTICORPILOR MONOCLONALI

Reprezintă un procedeu de producere, selectare și clonare a celulelor hibride obținute din fuziunea dintre un limfocit producător de anticorpi și o celulă dintr-un mielom.

Primii hibridomi au fost produși, aproape întîmplător de Cesar Milstein și George Köhler, în 1975, Ei au fusionat celule provenite din splina unui șoarece (care produc anticorpi) cu celule dintr-un plasmocitom (cancer propriu șoarecelui). În mod surprinzător, unele linii celulare ale hibridomului realizat produc anticorpi specifici, capabili să acționeze cu un antigen precis. Aceste celule au moștenit deci facultatea de a produce anticorpi, de la celula splenică și facultatea de a se reproduce continuu în cultură (în timp ce o celulă normală încetează să se reproducă după un număr de diviziuni). Anticorpii secretați de celulele identice derivate din hibridare (celule clonale) au avantajul *purității* de structură, ele

fiind cu structură moleculară identică (*anticorpi* monoclonali), în timp ce anticorpii produși în organism prin introducerea unui antigen sînt amestecuri de molecule diferite. Cel puțin teoretic este posibil să se fabrice prin hibridare orice fel de anticorp.

Liniile de celule care produc anticorpi monoclonali sînt nemuritoare, deci reprezintă o sursă perpetuă de anticorpi.

După obținerea de clone pornind de la hibridoame selecționate se pune problema obținerii unor cantități mari de anticorpi monoclonali. Aceasta se realizează prin transferul celulelor hibridate (obținute prin supernatantul culturilor în suspensie) în cavitatea abdominală a șoarecilor. Ulterior, lichidul de ascită extras prin puncție conține anticorpi monoclonali pînă la 20 mg/ml. Utilizarea lor în ingineria genetică pornește de la obținerea ARNm ce codifică pentru anticorpii monoclonali. Cu ajutorul transcriptazei inverse se obține ADN complementar care este introdus în plasmida bacteriei și apoi plasmida este hibridată în *E. coli*. Prin reproducerea acestora se obțin cantitățile dorite de anticorpi monoclonali, care sînt mult mai puțin costisitori decît cei obținuți din țesuturile umane.

1.13.3.1. APLICAȚII ALE ANTICORPILOR MONOCLONALI

A. Diagnosticul și epidemiologia unor boli infecțioase și pentru analiza în laborator a fluidelor din organismul uman.

B. În testarea serului pentru proteine provenite din mușchiul cardiac și din ficat, utilă în diagnosticul bolilor cardiace și hepatice. Această metodă înlocuiește procedeele biochimice convenționale.

C. Punerea în evidență a antigenelor de suprafață celulară:

a) antigene de histocompatibilitate, cu obținerea unor progrese în tipajul tisular pentru grefele de organe;

b) antigene de diferențiere celulară, în special limfocitară, ajutînd la separarea subpopulațiilor limfocitelor T *helper* și a limfocitelor T „reprosoare";

c) receptoare hormonale;

d) receptori pentru neurotransmițători;

e) *markeri* ai stadiilor de dezvoltare embrionară sau tumorală, cu posibilitatea unei mai bune cunoașteri a etapelor de dezvoltare celulară.

D. În diagnosticul și tratamentul cancerului, în special în leucemii.

a) Prin detectarea antigenilor specifici cancerigeni situați pe suprafața celulelor tumorale, cu ajutorul anticorpilor monoclonali se creează posibilități de diagnostic precoce. Un exemplu îl constituie antigenul carcino-embrionar prezent în cancerul colorectal, care poate fi detectat în mod selectiv și sensibil cu ajutorul anticorpilor monoclonali. Asocierea *markeri* scintigrafic — anticorp monoclonal ajută la localizarea leziunilor canceroase și metastazelor.

b) În tratamentul cancerului anticorpii monoclonali pot fi folosiți ca vectori ai unui drog anticanceros cu efect țintit sau sub formă de *imunotoxină* (anticorp monoclonal anticanceros legat chimic de o toxină). În cazul din urmă, toxina este vehiculată specific de către anticorp la celula canceroasă în care pătrunde și o distruge.

O nouă perspectivă în domeniul anticorpilor mnoclonali este deschisă de producerea hibridomului cu celule umane de mielom și limfocit. Această descoperire îndreptățește speranța unei terapii cu anticorpi specifici care ar substitui tratamentele pasive actuale, cu seruri heterologe sau cu gamma-globuline nespecifice.

1.13.4. GENE GREFATE LA ANIMAL

La începutul anului 1980 manipulările genetice caracterizate prin grefarea unei gene străine la bacterii, au trecut pe o treaptă superioară; grefarea de gene străine la șoarece (animalul cu cele mai multe aplicații genetice de laborator). În felul acesta s-a deschis calea manipulărilor genetice la mamifere. S-a dovedit că o genă injectată în nucleul unui ovul abia fecundat se integrează bine în genomul femelei. Cel mai adesea acest fenomen nu se exprimă în fenotipul animalului (de exemplu inocularea genei unei enzime virale). Dacă se inoculează gena hormonului de creștere, provenit de la șobolan sau de la om, se constată o creștere somatică a șoarecelui la dimensiuni duble față de normal. Aceasta se datorează producției excesive și fără reglare aparentă a hormonului de creștere la șoarecele injectat, numit șoarece transgenic.

Aceste experiențe, aflate într-o fază de început deschid o latură nouă în genetică, cu direcții și limite greu de prevăzut. Ele confirmă ideea că genetica, deși este o știință tînără, are nu numai un prezent strălucitor prin revoluția care a creat-o în biologie în cîteva decenii ale unui secol, dar și un viitor la fel de promițător.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBERMAN E., POLANI P. E., FRASER-ROBERTS J. A., SPICER C. C., ALLIOTT M., ARMSTRONG E. — Parental exposure to X-irradiation and Down's syndrome. *Ann. Hum. Genet.*, 1972, 36, 195—208.
2. ANTOHI ȘTEFAN, GAVRILĂ LUCIAN — Progrese în genetica moleculară, 1981, Ed. Știință Enciclopedică.
3. AYMÉ SÉGOLÈNE, MATTEI J. F. MATTEI M. G., GIRAUD F. — Anomalies chromosomiques. Facteurs de risque actuellement connus. *J. Génét. hum.*, 1980, vol. 28, nr. 5, p. 155—178, 1980.
4. BACHMANN K. D., EWERBECK H., G. JOPPICH, E. KLEIHAUER, E. ROSSI, G. R. STALDER — Fetal und neonatale Pathologie, p. 125—130 în Pädiatrie in Praxis und Klinik. Gustav Fischer Verlag Stuttgart — New York, 1978.
5. BAIN A. D. — Chromosomal Disorders in Textbook of Paediatrics John O. Forfar, Gavin C. Arneil II ed. Churchill Livingstone, 1978, p. 765—796.
6. BAXTER J. D., EBERHARDT N L. — Avenir de la récombinaison du DNA en médecine possibilités dans le traitement des maladies génétiques Triangle, XXIII, 1983, nr. 3, p. 77—81.
7. BEAN (LE) M. M., ROWLEY J. D. — Heritable fragile sites in cancer. Nature, 1984, 308, 607—608.
8. BEZIAN J. H. — Anticorps monoclonaux, présent et avenir. Bordeaux médicale, 1983, 16, nr. 17, p. 287—289.
9. BJERKEDAL T., CZEIZEL A., GOUJARD J., KALLEN B., MASTROIACOVA P., NEVIN N., OAKLEY, G. JR., ROBERT E. — Valproic acid and spina bifida. *Lancet*, 1982, 2, 1096.
10. BOOG G., MESSER J., COLLET M., SEKLAOUI T. — Diagnostic échotomographique prénatal des malformations digestives et urinaires. *La Méd. Infant.*, 1980, nr. 2, 168.
11. BOUÉ A. — Les progrés de la génétique vont-ils faire disparaitre les malformations congénitales ? Sofcot-Réunion annuelle, suppl. II, *Rév. Chir. Ortop.*, 1984, 70.
12. BRAUN D. G., HERBST H. — Inginerie génetique — Manipulation de l'A.D.N.. Recherches pour l'avenir Documenta Geigy, 1980, p. 2.
13. BRÉGÉGÈRE FRANÇOIS — Intitut Pasteur, Paris, Les tehniques des manipulations génétiques. *Science et vie*, 1980, 133, 58—69.
14. BUHLER E. M., STADLER G. R. — The human Y chromosome. Medical Genetics. Excepta medica, Amsterdam-Oxford, p. 160, Akademiae Kiado, Budapest, 1977.
15. CARATZALI A., NACHTIGAL S., CÎRNU L. — Cariotipul parental în sindromul Down. Cercetări în genetică, 1965, București, 663—669.

16. CHANDLEY C. Ann — The origin of chromosomal aberations in man and their potential for survival and reproduction in the adult human population. Annales de génétique, 1981, vol. 24, nr. 1.
17. * * * — Cytogenetic Diseases. Clinical Symposia. volume 35, 1983, nr. 1.
18. CZEIZEL E. — Multifactorial actiology of common congenital malformations. Medical genetics. *Excepta* Medica, Amsterdam. Oxford. Akademiae Kiado, Budapest, p. 416, 1977.
19. DANCHIN A., SLONIMAKI P. P. — Les gènes en morceaux. La Recherche, 1984, 155, p. 616.
20. DEBRÉ ROBERT, ROYER PIERRE — Pédiatrie. Les génopathies chez l'enfant. Flammarion Médicine-Science, Paris, 1977.
21. DEGOS L. — H.L.A. et maladies. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1982, 39, 495—497.
22. DOVET BETTY, LENOIR GILBERT — Anomalies chromosomoques et cancer. La Recherche, 1983, XI, nr. 149, p. 1928.
23. DUCA D., MEILĂ P., URSULEANU I., MAXIMILIAN C. — Noi sindroame cromosomiale, *Pediatria*, 1978, 27, 4, 343—362.
24. EMERY A. E. H. — Genetics, in Textbook of Paediatrics: John Forfar, Gavin Arneil. Sd. ed. Churchill Livingstone, 1978, p. 66—75.
25. FRÉZAL J., BRIARD M. L. — Le conseil génétique. Definition, actualité *J. Génét. hum.*, 1976, 24, 291—295.
26. FRÉZAL JEAN — La génétique médicale en 1980. *J. Génét. hum.*, 1980, vol. 28, nr. 3, p. 341—359.
27. FEINGOLD NiCOLE ET JOSUÉ — L'hérédité des maladies humaines. *La Recerche*, 1984, 155, p. 718.
28. FEINGOLD NICOLE — Déséquilibre de linkage. *J. Génét. hum.*, 1980, vol. 28. nr 2, p. 105—113.
29. FERRIER P. E — Génétique et maladies héréditaires, in Précis de Pédiatrie, Payot Lausanne, Payot Paris, Redagogia Québec, 1975, p. 45.
30. FRIEDMAN F. WILLIAM — Congenital Heart Disease in Infancy and childhood, in Heart Disease — Eugen Braunwall, W. B. Saunders Company Philadelphia, 1984, p. 941.
31. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal. Ed. medicală, București, 1978.
32. GERMAN JAMES — Cytogenetic aspects of human disease — in Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a IX-a Mc Growhill Book Comp. New York., p. 308—315.
33. GEIGY DOCUMENTA — Ingénierie génétique — manipulation de l'ADN. Les anticorps monoclonaux dans le diagnostique et la thérapeutique de l'avenir. Ciba-Geigy Limited Basle, 1980.
34. GIRAUD F., MATTEI J. F. — Citogénétigue Pédiatrie, 1977. Flammarion Médicine-Science, Paris.
35. GOLDSTEIN L. JOSEPH, BROWN S. MICHAEL — Genetics and human disease — in Harrisson's Principles of Internal Medicine, ed. a IX-a Mc Growhill Book Comp., New York, 1980, p. 293—308.
36. GROUCHY J. — La charte chromosomique de l'homme. *La recherche*, 1971, nr. 14, vol. 2, p. 621—629.
37. GUNNAR JULIUSSON M. D., KARL HENRIK ROBERT M. D., GÖSTA GAHRTON M. D. — Cytogenetic Abnormalities in Chronic Lymphocytic Leukemia. N. E. J. M., 1984, vol. 311, nr. 2, p. 123.
38. HENRION R., AUBRY J. P., AUBRY M. C., WACRENIER M. C., DUBUISSON Y. P., DUMEZ Y. — Echographie et conseil génétique. *J. Génét. hum.*, 1980, 28, 49—72.
39. HOLMES B. LEWIS — Prenatal distrurbances. Prenatal factors in diseases of children — în Pediatrics textbook-Nelson, 1983, p. 282—288.
40. HSU T. C. — Human and Mamalian Cytogenetics An Historical Perspective. Heidelberg Science Library, 1979, p. 25—30.
41. ISVORANU MIHAI — Biologie și genetică I.M.F., București, curs 1984.
42. KEMPE C. H., SILVER E. K., O'BRIEN D. — Current Pediatric Diagnosis and Treatment 4 nd-ed. Lange med. publ. Los Altos California, 1976.
43. KOURILSKY PHILLIPPE, GACHELIO GABRIEL — L'organisation de l'information génétique. *La Recherche*, 1984, 155, p. 642.
44. KOURILSKY P., BALDACCI P., BRÉGÉGÈRE F., CAMI B., COLBERE GARAPIN F., DANIEL F., GARAPIN A., LE BAIL O., MERCEREAU-PUIJALON O., ROYAL A., ZOOROB R. — Le gène en 1979. *J. Génét. hum.*, 1980, vol. 28, nr. 2, p. 5—17.

45. LAMBOTTE C. — Le problème engoissant des enfants/malformés — L'œuvre nationale de l'enfance, Paris, 1973, nr. 1, 5—32.
46. LAMY M., ROYER P., FRÉZAL J., REY J. — Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant. Ed. Masson, 1968.
47. LÁSZLÓ J., GAÁL M. — Analysis of casses with isochromosomes for the long arm of the X chromosome in Szabó's G and Papp Z Medical Genetics, *Excepta Medica*, Amsterdam, Oxford, 1977, p. 195.
48. LEJEUNE J. — Investigations biochimique et trisomie 21, *Ann. génét.*, 1979, nr. 2, 67.
49. LERAT M. F., LOPES P. — Signes d'appel tardifs des malformations au cours de la grossesse. *J. Génét. hum.*, 1980, vol. 28, nr. 3, p. 179—187.
50. LURIA SALVADOR — La vie-experience inachevée. *Science et vie*, 1981, 767, VIII, p. 51.
51. LAURAS B., PHILIP T., FRAISSE J. — Carte chromosomique humaine. Pédiatrie, 1981. t. XXXVI, nr. 1, p. 69—72.
52. LAURITSEN J., THERKESLEN A. J. — Banding studies ou spontaneous and threatened abortion, în Szabó S. G. and Papp Z. — *Medical Genetics*, Excepta Medica, Amsterdam, Oxford, 1977, p. 41.
53. LECOCQ J. P., TOLTOSHEV P. — Génie génétique et industrie biomédicale. *La recherche*, 1984, 5, p. 630.
54. MACLER J., STOLL C., RENAUD R. — Experience d'un Centre de Grossesses à Risque *J. Génét. hum.*, vol. 28, 1980, nr. 5, 213—215.
55. MARINESCU, DUCA DANIELA — Actualități în genetica medicală, în Actualități în Pediatrie, Timișoara, 1983.
56. MARZOLF G., GRAMFORT J. L., ARMANI J., GANDAR R. — Les méthodes diagnostiques des malformations foetales, *Méd. Infant.*, 1980, nr. 2, 147—163.
57. MARTIN M. — Le génie génétique : ses premièrs applications et ses prespectives. La médicine infantile, 91, 1984, nr. 5, 479—483.
58. MAXIMILIAN C. — Genetică umană. Editură științifică și enciclopedică, Buc., 1982.
59. MAXIMILIAN C. — Un genetician privește lumea. Editura Albatros, București, 1984.
60. MAXIMILIAN C., IONESCU B. — Citogenetică medicală umană. Ed. Academiei, București, 1978.
61. MEREDITH R., TAYLOR A. I., ANSI F. M. — High rick of Down's syndrome at advanced maternal age. *Lancet*, 1978, 564—565.
62. MOTULSKY A. G. — The genetic hyperlipidemia. *New Engl. J. Med.*, 1976, 294, 823—827.
63. MILCU ST., MAXIMILIAN C. — Genetica umană. Ed. științifică, Buc., 1968.
64. MORARU I., ANTOHI S. — Introducere în genetica moleculară. ed. a II-a, Ed. medicală, Buc., 1966.
65. MURPHY B., SHARON M. D., ANN HARRIS, DOROTHY L. WILLIAMS M. D. — Chromosomal Translocation in Timing of malignant Transformation in Burkitt's Lymphoma N.E.J.M., 1984, vol. 311, nr. 3, p. 195.
66. NELSON — Textbook of Pediatrics Prenatal distrurbances XII ed. W. C. Saunders Company, 1983, p. 282—321.
67. NYHAN WILLIAM L. M. D. — Understanding in herited metabolic disease. Clinical Symphosia Ciba, 1980, vol. 32, nr. 5.
68. PERELMAN R. — Techniques d'exploration en génétique. Pédiatrie pratique, vol. 3, Maloine S. A. Editeur, 1983.
69. PETTIJOHN D. E. — Tehnologia recombinării ADN și a anticorpilor monoclonali în sprijinul sănătății. Comitetul Consultativ European pentru cercetări medicale, a 10-a sesiune Copenhaga, 1984, 15—17. II.
70. PEXIEDER T. — Anomalies congénitales — prévention par l'usage d'études épidemiologiques, l'emploi des banques de données et thérapeutique prénatales. Med. Hyg., 1983, t.VI, 2 017.
71. PHILIP T., FRAISSE J., GIBAUD P., LAURAS B., PHILIP J., GODET J., ROBERT J. M. — Etat actuel de la carte chromosomique de l'homme. *J. Génét. Hum.*, 1979, 27, 3—19.
72. POLANI P. E., ALBERMAN E., BERRY A. C., BLUNT S., SINGIR J. D. — Chromosome abnormalities and maternal age, *Lancet*, 1976, 516—517.
73. POPESCU VALERIU, DRAGOMIR DIMITRIE — Leucemiile la copil. Ed. medicală, Buc., 1984.
74. RAICU P. — Genetica. Editura didactică și pedagogică, 1967, p. 15—35.

75. ROMANI FRANÇOISE — Quand demander un caryotype Gazette médicale de France, 1981, 88, 9, 1087—1095.
76. SAVOLAINEN E., SAKSELA E., SAXÉN L. — Teratogen hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. Amer. J. of Obstetrics and gynecology, 1981, vol. 140, nr. 5.
77. SINCLAIRE L. — Practical genetics, genetic connselling and prenatal diagnosis. Metabolic disease in Childhood, 1979.
78. SMITHELLS R. W., SHEPPARD S., SCHORAH C. J., SELLER M. J., NEVIN N. C., HARRIS E., READ A. P., FIELDING D. W. — Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Arch. Dis. Childh.*, 1981, 56, 911—918.
79. SPARKES S. ROBERT M. D., — Cytogenetics of Leukemia. The New Engl., J. of Med., 1984, vol. 311, nr. 13, p. 848.
80. STOLL C. — Le diagnostique anténatal des maladies métaboliques et chromosomiques. *La Méd. Infant.*, 1980, nr. 2, 137—146.
81. TOLAROVA M. — Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip. *Lancet*, 1982, 2, 217.
82. TOLSTOSHEV P., J. P. LECOCQ — Génie génétique et industries bio-médicales. *La Recherche*, 1984, 155, p. 630.
83. TEODORESCU-EXARCU I. — Patologie biochimică. Ed. medicală, Buc., 1974.
84. VIGY M. — Diagnostique prénatal des malformations des nouvelles techniques qui créent de nouvelles responsabilités. Concours médical, 1980, 102, nr. 9.
85. WILLARD D. — Le médicin confronté au problème des tares et malformations congénitales. *La méd. Infant.*, 1980, nr. 2, p. 129—135.
86. WHITEHEAD A., DEREK W. WOODS, ELLEN FLEISHNICK, JANICE E. CHIN, EDMOND J., YUNIS, AUBEREY Y. KATZ, PARK S. GERALD, CHESTER A. ALPER, HARVEY R. COLTEN — DNA Polimorphism of the C_4 Genes: A New Marker for Analysis of the Major Histocompatibility Complex N.E.J.M., vol. 310, 1984, nr. 2, p. 88.

2. NOU-NĂSCUTUL

MIRCEA MAIORESCU, ION MARIN DIMBEANU

2.1. PERIOADA DEZVOLTĂRII INTRAUTERINE

2.1.1. PERIOADA EMBRIONARĂ

Perioada embrionară cuprinde primele 60 de zile de dezvoltare intrauterină a produsului de concepție. În primele 4 săptămîni, pornind de la oul fecundat, se formează embrionul; această perioadă reprezintă embriogeneza (tabelul 2.1).

În următoarele 4 săptămîni se formează principalele organe — organogeneza — și modelarea lor — morfogeneza (tabelul 2.2).

Producerea unei agresiuni în primele 4 săptămîni de viață intrauterină poate determina avortarea embrionului, iar în următoarele 4 săptămîni malformații congenitale grave; „perioada malformativă" durează între săptămîna a 3-a și începutul lunii a 3-a.

2.1.2. PERIOADA FETALĂ

Această perioadă este cuprinsă între începutul lunii a 3-a de gestație și naștere. În acest interval fătul urmează două căi paralele de dezvoltare; *creștere și maturare*. Creșterea fătului are loc în primele 30 de săptămîni mai ales prin multiplicarea celulară (hiperplazie) și apoi prin creșterea volumului acestora (hipertrofie). *Maturarea* tisulară se produce într-un ritm diferit pentru fiecare organ în parte.

2.1.2.1. FIZIOLOGIA FETALĂ

2.1.2.1.1. Fiziologia pulmonului fetal

În timpul vieții intrauterine schimburile gazoase se realizează prin intermediul placentei, rolul plămînului fetal reducîndu-se la producerea unei părți a lichidului amniotic. În momentul nașterii, pulmonul copilului trebuie să fie suficient de maturat pentru a prelua funcția respiratorie a placentei.

Mugurele pulmonar se dezvoltă din endodermul intestinului primitiv începînd din ziua a 24-a de gestație (faza glandulară). El continuă să se dividă

Tabelul 2.1

Embriogeneza

Perioada	Topografie	Structura oului	Patologia ce se poate produce
1-a săptămînă	trompe, intrauterin din ziua a 5-a; implantare ziua a 6-a — a 7-a	Segmentare 2 blastomere (30 ore); blastocist (ziua a 5-a); buton embrionar	dedublare; gemeni monozigoți; oprirea migrării (intoxicație, infecție, iradiație), avort
Săptămîna a 2-a	Nidare în peretele uterin	Entoblast, ectoblast, embrion didermic, cavitate amnitică și lecitocel	Endometru infectat sau neimpregnat, mici hemoragii, falsă menstruație
Săptămîna a 3-a		Gastrulație; embrion tridermic, tub neural, circulație placentară	Dedublare — gemeni siamezi
Săptămîna a 4-a		Delimitare embrionară debutul organogenozei; ectoblast-epiderm și țesut nervos; entoblast-glande digestive, epiteliu digestiv și respirator; mezoblast — restul organelor	Celosomii — neînchiderea peretelui ventral; anencefalie, *spina bifida* (neînchiderea tubului neural)

Tabelul 2.2

Organogeneza și morfogeneza

Perioada	Lungimea vertex-coccis în mm	Morfogeneza	Organogeneza	Patologie
Săptămîna a 4-a		Mugurii membrelor și mugurele facial	Metamerizare, tub cardiac (contractil din ziua 23), separare traheointestinală, ficat, pronefros, 3 vezicule cerebrale;	Amelie—ectomelie, sindrom Pierre Robin, atrezie de esofag
Săptămîna a 5-a	Ziua a 30-a 4,5 mm	4 arcuri branhiale	Mesonefros, pancreas, 5 vezicule cerebrale	Cardiopatii congenitale
Săptămîna a 6-a		Dezvoltarea membrelor, coalescența mugurilor faciali	Hernie ombilicală fiziologică; diverticul uretral schiță gonadică nediferențiată	Cardiopatii congenitale
Săptămîna a 7-a	Ziua a 45-a 17 mm	Segmentul distal al membrelor	Metanefros, inimă cu 4 cavități, testicul sau ovar	Buză de iepure
Sfîrșitul lunii a 2-a	Ziua a 60-a 30 mm	Rotația membrelor; palatul posterior	Diviziunea cloacei	Gură de lup

pînă la vîrsta de 20 de săptămîni de gestație cînd se produce canalizarea arborelui bronșic (faza canaliculară). Tot la această vîrstă se formează bronhiolele terminale, vascularizația și țesutul conjunctiv pulmonar. La vîrsta de 24 de săptămîni prin pereții alveolelor primitive se pot face schimburile de oxigen și CO_2. Între 26 și 30 de săptămîni de gestație apar în peretele alveolar celulele epiteliale de tip II care conțin granule osmofile; la acest nivel este secretat surfactantul.

Surfactantul este o lipoproteină conținînd 10—20% proteine și 80—90% fosfolipide. Acestea din urmă sînt reprezentate de fosfatidilcolină (sau lecitină care este constituită, la rîndul ei, din acizi grași saturați, 1 — 2 dipalmitoil lecitina reprezentînd 70% din lipidele totale ale surfactantului) și fosfatidilglicerolul (7 — 14%). Aceste fosfolipide încep să se secrete la nivelul pneumocitelor de tip II din săptămîna a 20-a de gestație. Principalul precursor al acestei biosinteze este acidul fosfatidic care prin încorporarea colinei se transformă în fosfatidil-colină; inițial aceasta este alfa-saturată și beta-nesaturată, avînd proprietăți tensioactive mediocre. Începînd din săptămîna a 35-a de gestație, cînd se produce „diferențierea funcțională" a pneumocitelor, fosfatidilcolina, puțin saturată, se transformă sub influența lipofosfatidil-colin-aciltransferazei (activată, la rîndul ei de cortizolul fetal) în *dipalmitoil-fosfatidil-colină* care are mare putere tensioactivă.

Inițial surfactantul este stocat în incluziile lamelare de la nivelul pneumocitului; el începe să se elimine în căile aeriene din săptămîna a 27-a, ajungînd la concentrația maximă în săptămîna a 35-a cînd raportul dintre lecitină și sfingomielină în lichidul amniotic este mai mare decît 2.

În condițiile suferinței fetale lipofosfatidil-colin-acil-transferaza este inhibată iar secreția de diplamitoil-fosfatidil-colină este scăzută; aceasta suferind o metilare incompletă (în lichidul de aspirație pulmonară al prematurilor cu detresă respiratorie idiopatică se găsește fosfatidil-colină-alfa-palmitoil-beta miristoil, cu proprietăți tensioactive scăzute).

Această variabilitate în maturarea enzimatică a pneumocitului cît și a momentului eliberării surfactantului din incluziile lamelare la nivelul suprafeței pulmonare, explică de ce unii prematuri cu vîrstă gestațională sub 30 de săptămîni nu fac detresă respiratorie idiopatică, în timp ce alții mai mari fac această boală.

În rezumat, calea încorporării colinei este calea principală a formării fosfatidil-colinei; ea este completată, la nivelul pneumocitelor de tip II, printr-un proces de acilare a lipofosfatidil-colinei obținîndu-se *dipalmitoil-fosfatidil-colină* care are putere mare tensioactivă.

2.1.2.1.2. Circulația fetală*

Din momentul formării sale (săptămîna a 7-a de gestație) cordul fetal funcționează pînă în momentul nașterii în condițiile existenței circulației placentare și excluderii, aproape totale, a circulației pulmonare (fig. 2.1 a și fig. 2.1 b).

În timpul vieții intrauterine sîngele oxigenat ajunge la făt pe calea venei ombilicale, trece prin *ductus venosus* în vena cavă inferioară și de aici în atriul drept. O parte din acest sînge oxigenat trece prin *foramen ovale* în atriul sting,

* vezi 3.3.3., pag 590.

iar o parte din ventriculul drept. Sîngele din atriul stîng, amestecat cu o mică parte de sînge venit de la plămîni prin venele pulmonare, trece în ventriculul stîng și de aici în aorta ascendentă. În acest fel, sîngele cu cea mai mare concentrație de oxigen va iriga teritoriul cerebral. Sîngele sosit la cord pe calea venei

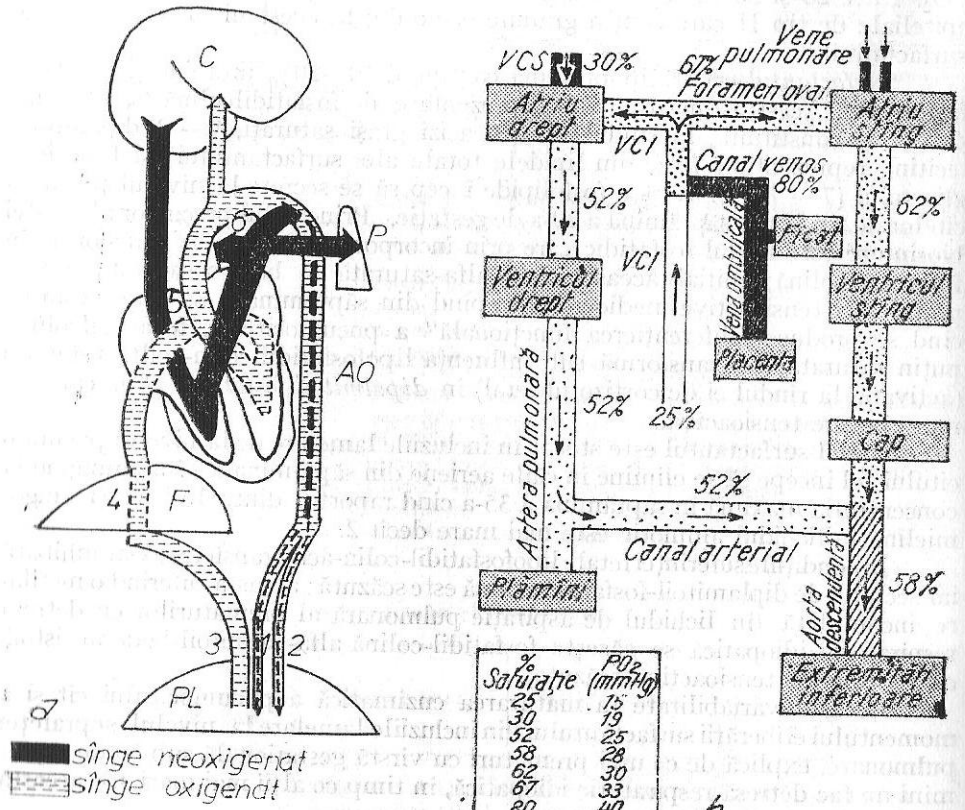


Fig. 2.1.a. — Schema circulației fetale. 1 și 2. artere ombilicale; 3. vena ombilicală; 4. canalul Arantius; 5. *foramen ovale:* 6. canal arterial; PL — placentă; F — ficat; C — creier; P — plămîn; AO — aorta.

Fig. 2.1.b. — Ilustrarea distribuirii sîngelui venos ombilical la făt și saturația procentuală în oxigen în diferite sectoare de circulație.

cave superioare, ajuns în atriul drept trece prin valvula tricuspidă în ventriculul drept și de aici în artera pulmonară. Din artera pulmonară o mică parte din sînge trece spre plămîni, iar cea mai mare parte trece prin canalul arterial în aorta descendentă. De acest *shunt* dreapta-stînga, prin canalul arterial, este responsabilă rezistența vasculară pulmonară crescută. La făt, numai 8 — 10% din fluxul sanguin total trece prin plămîni; acest lucru se datorește unei vasoconstricții marcate la nivelul arteriolelor pulmonare.

De la vîrsta de 5 luni și pînă în momentul nașterii, frecvența cordului fetal este între 135 și 155 contracții/min, cu o variabilitate de ± 10 bătăi cardiace/min.

2.1.2.1.3. Dezvoltarea sistemului nervos central în timpul vieții intrauterine

Începînd din perioada de gastrulă, dezvoltarea S.N.C. are loc în cursul întregii perioade fetale și se continuă în primii ani după naștere.

Cele două tipuri de celule care intră în componența S.N.C., neuronii și celulele gliale, se dezvoltă în ritm diferit. Multiplicarea neuronilor (dependentă de o substanță proteică — „factorul de creștere nervoasă") se produce precoce și este terminată după 20 de săptămîni de gestație. În acest moment toate structurile cerebrale importante (scoarța și formațiunile cenușii profunde) sînt formate. Există însă, sub ependim o zonă germinativă unde se păstrează o activitate mitotică pînă în săptămînile 28 — 32 de gestație.

În continuare, dezvoltarea S.N.C. se produce simultan în trei direcții:

— *multiplicarea de conexiuni celulare* între neuroni (sinapsogeneza), care durează mai mulți ani;

— *multiplicarea celulelor gliale,* care se prelungește pînă la vîrsta de 2 ani;

— *mielinizarea neuronilor* între 30 săptămîni de gestație și 4 ani după naștere; creșterea rapidă a creierului în greutate în jumătatea a 2-a a sarcinii și în primii 2 ani de viață se datorește, mai ales, acestor ultime fenomene de dezvoltare.

La vîrsta de 28 săptămîni de gestație creierul prematurului cîntărește mai mult de 1/10 din greutatea corporală. Emisferele cerebrale au puține circumvoluțiuni și puține șanțuri. Substanța cerebrală este palidă, apoasă și fragilă, ea nu este încă mielinizată. Zona germinativă subependimară încă activă este frecvent sediul hemoragiilor și rupturilor vasculare însoțite de inundație ventriculară, care poate duce la deces. Cortexul, care are 6 straturi de celule, este rar afectat în această perioadă.

La 32 săptămîni, cu toate că aspectul exterior al emisferelor cerebrale este mult schimbat prin apariția unui număr crescut de circumvoluțiuni, structura sa internă nu diferă mult de cea de la 28 de săptămîni, întîlnindu-se același tip de patologie.

Între 36 și 40 de săptămîni emisferele cerebrale își triplează volumul în comparație cu cel de la 28 de săptămîni. Șanțurile cerebrale sînt mai multe și mai răsucite iar substanța cerebrală devine mai fermă. Substanța germinativă subependimară dispare, hemoragia ventriculară fiind excepțională în această perioadă. Din contră, pe măsură ce diferențierea corticală progresează, vulnerabilitatea sa la hipoxie crește; necrozele corticale secundare unei hipoxii fetale sau neonatale fiind caracteristice nou-născutului aproape la termen.

Mielinizarea care începe la nivelul măduvei spinării și a triunchiului cerebral, progresează la baza emisferelor și a sistemului extrapiramidal, în capsula internă și la sfîrșit în substanța albă subcorticală.

Din cele expuse rezultă clar că la nivelul S.N.C. fetal există o corespondență între tipul de leziune secundară hipoxiei și gradul de maturare morfologică

2.1.2.1.4. Dezvoltarea funcției renale[1]

Rinichii încep să se diferențieze din luna a 2-a de viață intrauterină provenind din surse diferite: mugurele uretral (mezonefrotic) dă naștere canalelor colectoare (ureter, pelvis renal, calice și tubi colectori); glomerulul se dezvoltă

[1] Vezi și vol. 3, punctele : 1.1.1.—1.1.7., pag. 29—38.

din mezenchim (metanefros); 20% din nefroni s-au format la vîrsta de 3 luni, numărul lor maxim (1 000 000 pentru fiecare rinichi) fiind atins la vîrsta de 32 de săptămîni.

Dezvoltarea fătului poate fi normală în absența rinichilor, în timpul vieții intrauterine funcția excretorie fiind îndeplinită de placentă. În timpul perioadei fetale fluxul sanguin renal este scăzut; urina care începe să se secrete din săptămîna a 12-a este hipotonă, puterea de concentrare a ureei și a electroliților fiind scăzută. Ansa Henle începe să funcționeze din săptămîna a 14-a determinînd o scădere a cantității de urină, cu toate că se produce o creștere progresivă a ratei de filtrare glomerulară.

Tulburări ale dezvoltării rinichilor în perioada fetală pot produce următoarele anomalii:

— persistența mesonefrosului determină uretere aberante;

— dezvoltarea și diviziunea necorespunzătoare a mugurelui ureteral determină agnezie renală, atrezie ureterală și displazie chistică;

— tulburări în formarea mesonefrosului pot determina lipsa dezvoltării testiculare însoțită de agnezie renală sau megaureter însoțit de rinichi displazic.

Excreția de urină contribuie la formarea lichidului amniotic; lipsa acestei secreții, prin compresiune asupra fătului, determină sindromul Potter (facies caracteristic, hipoplazie pulmonară și agenezie renală).

2.1.2.1.5. Metabolismul fetal

Metabolismul fetal este determinat de transferul placentar de glucoză (50% față de glicemia maternă) și de aminoacizi care, cu excepția cistinei, au un nivel scăzut față de cel matern. Activitatea metabolică este reglată de enzime și hormoni; din punct de vedere hormonal fătul este autonom față de mama sa (tabelul 2.3.).

Nutriția fetală. Funcția placentei ca organ cu rol în creșterea fetală este puțin cunoscută. Este sigur că fătul nu primește toate substanțele nutritive pe calea placentei ca un simplu ultrafiltrat al plasmei materne. Mai multe mecanisme asigură transferul substanțelor nutritive prin placentă; aceasta joacă un rol în sinteza unor materiale ca proteine, acizi nucleici și enzime.

Glucoza este transportată continuu prin placentă și este sursa majoră de energie pentru făt. Glicogenul este sintetizat și depozitat în ficatul și cordul fătului. Aceste depozite de glicogen sînt rapid folosite, din momentul nașterii, cînd aprovizionarea cu glucoză de la mamă este întreruptă și gluconeogeneza încă nu s-a stabilit.

Grăsimea (albă) este depusă în cantități crescînde în timpul ultimei jumătăți a sarcinii și fătul este capabil să sintetizeze acizi grași. Nu se știe dacă acizii grași trec (în cantitate semnificativă) prin placentă.

Concentrația aminoacizilor în sîngele fetal este mai mare decît în sîngele matern. Se crede că acest fapt este datorat unui mecanism de transport activ placentar, diferiții aminoacizi fiind absorbiți cu aviditate în diferite grade de către făt.

Consecința nutrițională a separării copilului de mamă la naștere este la fel de importantă ca și implicațiile respiratorii ale nașterii. Dacă nou-născutul are o capacitate înnăscută de a respira (pe care și-o mai perfecționează prin „exercițiile" de respirație pe care le face intrauterin), el este complet dependent de cel ce-l îngrijește în privința unei nutriții adecvate.

Tabelul 2.3

Secreția hormonală în perioada fetală și neonatală

Hormon	Data apariției	Rol în perioada fetală	Pasaj placentar	Modificări perinatale
Hormon de creștere	9 săpt.	Sinteza glicogenului hepatic; creștere	0	Vîrf postnatal, apoi scădere pînă în ziua a 10-a; stimulare excesivă: hiperglicemie
TSH	12 săpt.		0	Vîrf la 0,5 ore apoi scădere la 3 ore; un nou vîrf la 24 ore, apoi scădere pînă în ziua a 4-a
T_4	13 săpt.		0	
ACTH		Stimulare corticosuprarenală	0	
Cortisol	16 săpt.	Rezerve de glicogen maturare enzimatică	Transformare în cortizon	Nivel crescut în prima zi apoi scade
Aldosteron			+	Secreție scăzută; nivel circulator crescut
Renina			0	Nivel crescut în prima săptămînă
ADH			0	Nivel crescut în prima săptămînă, apoi scade
Insulină	11 săpt.	Rezerve lipidice creștere fetală	Acțiune litică	
Glucagon	11 săpt.	Reglare energetică — inducție enzimatică	0	Vîrf la 2 ore, apoi scade
Parathormon	13 săpt.		0	Crește pînă în ziua a 3-a
Calcitonina			0	Nivel crescut pînă în ziua a 5-a
25—OH D_3			+	Nivelul din cordon = nivelul matern

2.1.2.2. EVALUAREA FĂTULUI ÎN TIMPUL VIEȚII INTRAUTERINE

Pentru stabilirea creșterii și maturării fetale se folosesc o serie de tehnici a căror rezultate au valoare diagnostică în contextul examenului clinic și numai pentru o anumită vîrstă gestațională.

A. Ultrasonografia. Proiectînd un fascicul de raze ultrascurte prin peretele uterin și înregistrînd ecourile provenite de la făt, se pot evalua diametrele și mișcările respiratorii ale acestuia. Prin măsurarea repetată a dia-

metrului biparietal se pot estima greutatea fătului și ritmul său de creștere. În al 2-lea trimestru de sarcină, 20 — 28 de săptămîni, există o concordanță între diametrul biparietal și vîrsta gestațională care se poate determina cu o eroare de 10 zile fig (2.2.).

După 28 de săptămîni de gestație, sau în cazul unei distrofii intrauterine, este mai fidel raportul dintre circumferința craniană și cea a abdomenului. Scăderea ratei de creștere a diametrului biparietal reflectă o întîrziere fetală severă (fig 2.3.)

Mișcările respiratorii fetale se pot detecta din săptămîna a 11-a de gestație, ele fiind prezente în 55 — 90% din timpul de înregistrare. Absența mișcărilor respiratorii sau prezența *gasping*-ului în timpul travaliului sînt semne de suferință fetală care obligă la terminarea rapidă a nașterii.

B. Cardiotocografia. Această metodă reprezintă înregistrarea electrică a modificărilor ritmului cardiac fetal în timpul contracțiilor uterine. Pentru aceasta se folosește un electrod fixat pe abdomenul matern sau direct pe scalpul fătului. Se recomandă monitorizarea tuturor sarcinilor cu risc și a nașterilor complicate. Ritmul cardiac fetal poate prezenta următoarele modificări:

— *bradicardia precoce*, concomitentă cu contracția uterină, este produsă de compresiunea craniului fetal;

— *bradicardia întîrziată*, care apare după ce contracția uterină a încetat, este determinată de alterarea perfuziei placentare a fătului, persistența decelerării peste un interval de 10 minute, fixitatea ritmului bazal cardiac, asociate cu valori ale pH-ului mai mici de 7,25 în sîngele recoltat din scalp, indică necesitatea extragerii imediate a fătului.

— *decelerările variabile*, care se pot întîlni la 50% din sarcinile monitorizate, sînt produse de compresiuni ale cordonului ombilical și au următoarele caracteristici: se ameliorează cu schimbarea poziției și durează mai puțin de 30 de secunde. Interpretarea decelerărilor cordului fetal este relativă deoarece numai în 20% din cazuri se însoțesc de modificarea scorului Apgar la 5 minute.

C. Electrocardiografia fetală are importanță prognostică mai mare în comparație cu cardiotocografia (care se găsește pe locul 4 conform analizelor computerizate ale lui Morolîasire).

D. Măsurarea pH-ului din sîngele scalpului fetal reprezintă o metodă de evaluare a echilibrului acido-bazic; menținerea lui peste 7,25 indică o bună circulație și o oxigenare corespunzătoare.

E. Măsurarea transcutanată a PO_2 în scalpul fetal, ca metodă de evaluare a oxigenării acestuia, nu reprezintă o tehnică curent folosită.

F. Analizarea mișcărilor fetale se poate face prin intermediul unor senzori electromagnetici; scăderea marcată a mișcărilor poate fi urmată de deces.

G. Amnioscopia este o metodă de examinare a colorației și consistenței lichidului amniotic prin transparența membrelor intacte. Colorația meconială a lichidului amniotic poate reprezenta un semn de suferință fetală.

H. Amniocenteza. Studierea lichidului amniotic obținut prin amniocenteză poate stabili gradul de maturare fetală sau de maturare pulmonară fetală; totodată, prin această metodă se pot diagnostica precoce anumite boli congenitale și afectarea fătului în izoimunizarea anti-Rh.

Fig. 2.2. — Diametrul biparietal mediu în funcție de vîrsta gestațională (după M. Klaus, A. Fanarof).

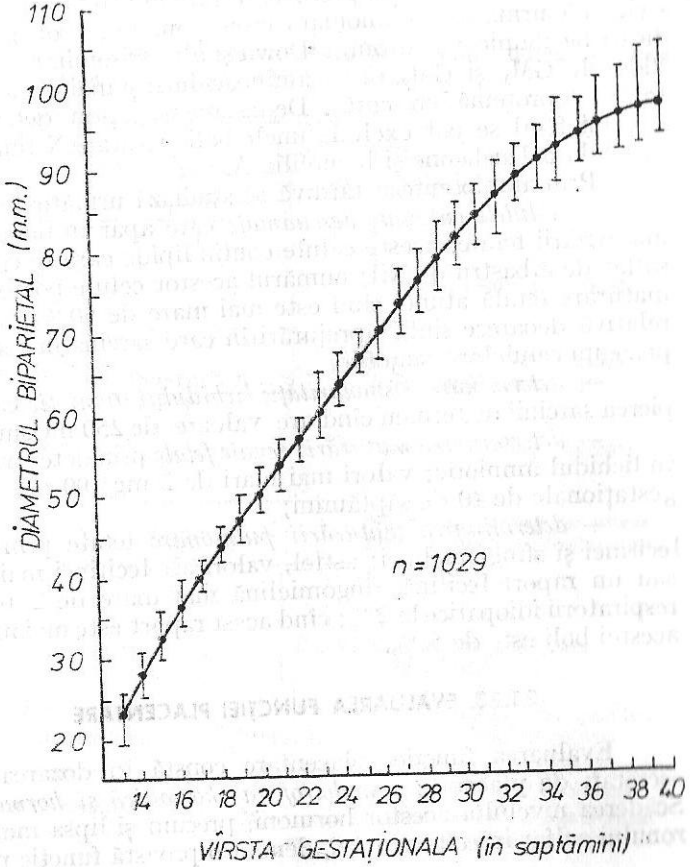
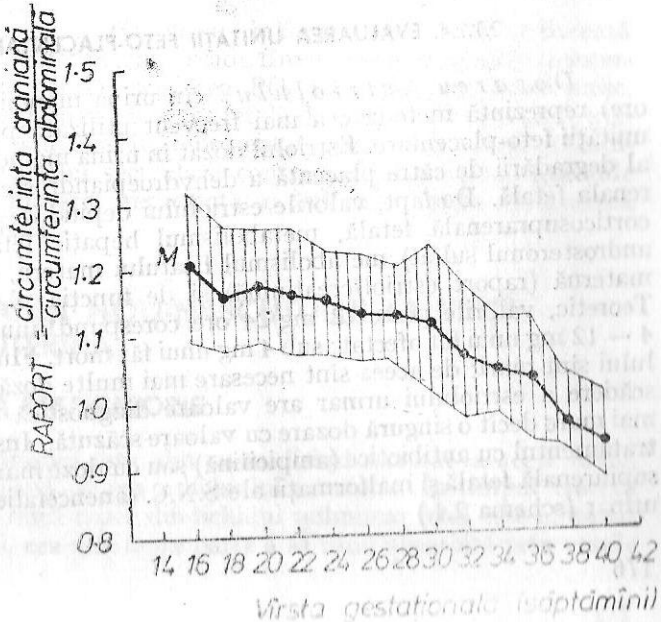


Fig. 2.3. — Raportul dintre valorile circumferinței craniene și circumferinței abdominale în funcție de vîrsta gestațională (după M. Klaus, A. Fanarof).



Prin amniocenteza precoce, în primele trei luni de gestație, se pot pune în evidență următoarele anomalii cromosomale și boli genetice însoțite de modificări biochimice; sindromul Down și alte trisomii, glicogenoza Pompe, gangliozidozele GM_1 și GM_2, unele aminoacidurii și malformații cu tub neural deschis (alfa-fetoproteină crescută). De asemenea, prin determinarea intrauterină a sexului fetal se pot exclude unele boli ereditare X-linkate cum ar fi distrofia musculară Duchenne și hemofilia A.

Prin amniocenteza tardivă se studiază următoarele elemente:

— *celulele cutanate descuamate* care apar în lichidul amniotic pe măsura maturizării fetale; aceste celule conțin lipide care se colorează în portocaliu cu sulfat de albastru de Nil; numărul acestor celule poate fi considerat un test de maturare fetală atunci cînd este mai mare de 50%; valoarea acestui test este relativă deoarece sînt împrejurări în care sarcina la termen nu se însoțește de prezența celulelor oranjofile;

— *determinarea osmolarității lichidului amniotic* care scade o dată cu apropierea sarcinii de termen cînd are valoare de 250 mOsm/litru;

— *determinarea maturării renale fetale* prin determinarea valorilor creatinei în lichidul amniotic; valori mai mari de 2 mg/100 ml corespunzînd unei vîrste gestaționale de 40 de săptămîni;

— *determinarea maturării pulmonare* fetale prin studierea concentrației lecitinei și sfingomielinei; astfel, valori ale lecitinei mai mari de 35 mg/100 ml sau un raport lecitină/sfingomielină mai mare de 2 reduc incidența detresei respiratorii idiopatice la 2%; cînd acest raport este mai mic de 2 riscul producerii acestei boli este de 50%.

2.1.2.3. EVALUAREA FUNCȚIEI PLACENTARE

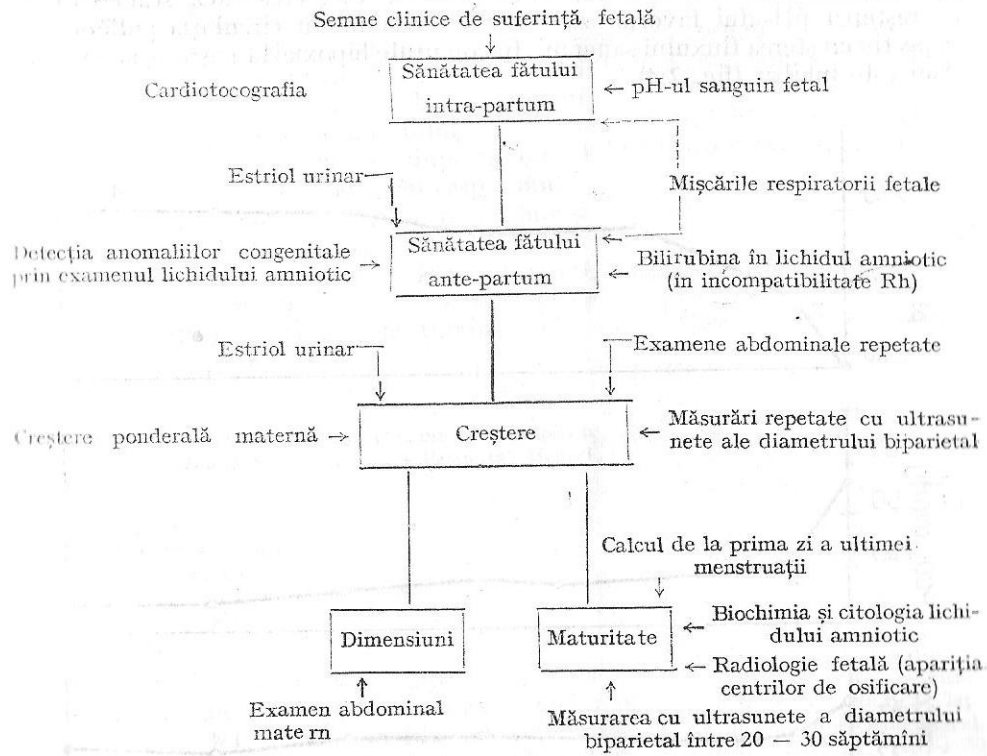
Evaluarea funcției placentare constă în dozarea următorilor hormoni secretați de placentă: *gonadotrofina corionică și hormonul lactogen placentar*. Scăderea nivelului acestor hormoni, precum și lipsa metabolizării epiandrosteronului sulfat injectat mamei, denotă o proastă funcție placentară.

2.1.2.4. EVALUAREA UNITĂȚII FETO-PLACENTARE

Dozarea estriolului în urina mamei (recoltată timp de 24 de ore) reprezintă metoda cea mai frecvent utilizată pentru aprecierea evoluției unității feto-placentare. Estriolul dozat în urina mamei reprezintă produsul final al degradării de către placentă a dehydroepiandrosteronului secretat de suprarenala fetală. De fapt, valorile estriolului depind de următorii factori: secreția corticosuprarenală fetală, metabolismul hepatic fetal (16 — OH dehidroepiandrosteronul sulfat), metabolismul ficatului matern, funcția de excreție renală maternă (raport estriol/creatinină) și de funcția placentară de desulfatare. Teoretic, valorile peste 12 mg/24 ore corespund unui făt la termen, sănătos; 4 — 12 mg unui făt afectat; sub 4 mg unui făt mort. Fluctuațiile zilnice ale estriolului sînt mari; de aceea sînt necesare mai multe dozări succesive. Tendința de scădere a estriolului urinar are valoare diagnostică de evoluție nefavorabilă mai mare decît o singură dozare cu valoare scăzută. Insuficiența renală maternă, tratamentul cu antibiotice (ampicilină) sau cu doze mari de cortizon, insuficiența suprarenală fetală și malformații ale S.N.C. (anencefalie) scad valorile estriolului urinar (schema 2.1.)

Schema 2.1

Legătura dintre dimensiunea fetală, maturitatea fetală, creșterea și sănătatea fătului și unele metode de evaluare fetală (după M. L. Ghiswick)



Testul la oxytocină (Oxytocin challenge test). Testul se bazează pe faptul că, în timpul contracției uterine, scade fluxul sanguin în spațiul intervilos și respectiv oxigenarea fetală; scăderea PO_2 fetal produce bradicardie. Testul la oxytocină probează capacitatea fetală de a suporta contracțiile uterine din timpul travaliului. Testul pozitiv, reprezentat printr-o decelerare (bradicardie) persistentă și ritm invariabil, secundare contracției uterine, în condițiile scăderii estriolului urinar matern, reprezintă o indicație pentru terminarea nașterii prin operație cezariană.

2.2. ADAPTAREA NOU-NĂSCUTULUI LA VIAȚA EXTRAUTERINĂ

2.2.1. FUNCȚIA RESPIRATORIE

Înainte de naștere plămînul este plin cu un lichid secretat la acest nivel, a cărui compoziție este diferită de cea a lichiului amniotic. În timpul trecerii prin canalul pelvigenital, o mică parte din lichidul pulmonar fetal este eliminat prin compresiunea toracelui, cea mai mare parte a sa fiind absorbită prin vasele

sanguine și limfatice pulmonare în primele minute după naștere. Absorbția lichidului intrapulmonar se face în condițiile creșterii rapide a fluxului sanguin prin scăderea rezistenței vasculare la acest nivel. Creșterea PaO_2, scăderea PCO_2 și creșterea pH-ului favorizează scăderea presiunii în circulația pulmonară și respectiv creșterea fluxului sanguin. În condițiile hipoxiei la naștere, acest mecanism este inhibat (fig. 2.4).

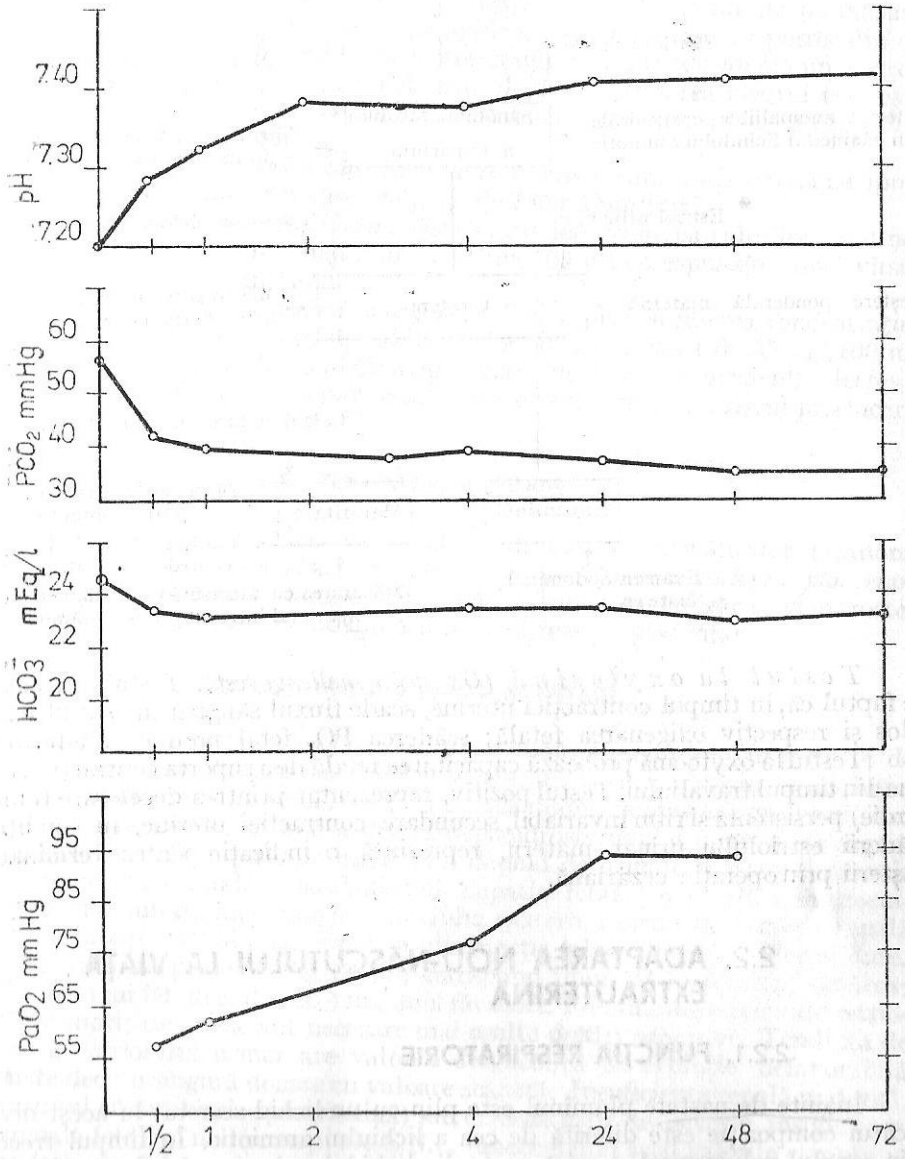


Fig. 2.4. — Modificările PaO_2, PCO_2, HCO^-_3 și pH^- în sîngele arterial la nou-născut în primele ore și zile după naștere (Klaus M. și Fanarof A.).

Producerea primei respirații este declanșată de mai mulți factori: acidoza și hipoxia moderată, creșterea PCO_2, hipotermia și creșterea presiunii în circulația generală prin pensarea cordonului ombilical. Stimulii tactili produc numai mișcări respiratorii de tip *gasping* fără să inițieze o respirație susținută. Într-un interval de timp de cîteva minute capacitatea reziduală funcțională pulmonară ajunge la valori asemănătoare cu cele de la vîrsta de 5 zile. Complianța pulmonară și capacitatea vitală cresc brusc, ajungînd la 12 ore la valori proporționale asemănătoare cu cele ale adultului.

În primele 60 de minute după naștere, nou-născutul prezintă o respirație neregulată cu tahipnee (60 — 90 resp. /min), geamăt intermitent, bătăi ale aripilor nasului, retracția toracelui, raluri bronșice și secreție spumoasă la nivelul orificiului bucal. După această perioadă de reactivitate crescută, urmează o perioadă de somn cu respirație rapidă și superficială, iar după 3 — 4 ore de viață nou-născutul poate prezenta din nou respirație neregulată și spută aerată. În continuare ritmul respirator se stabilizează la o frecvență de 30 — 50 respirații / minut (tabelul 2.4).

Tabelul 2.4

Valorile normale ale parametrilor respiratorii la nou-născutul de 3 kg (după Hugh E. Evans/Perinatal Medicine/Harper and Row 1976)

Ritmul respirator	30 — 50/ min.
Volumul respirator curent	20 — 25 ml
Spațiul mort fiziologic	6 — 8 ml
Volumul pulmonar total	160 ml
Capacitatea vitală în timpul plînsului	120 ml
Volumul inspirator total	80 ml
Capacitatea reziduală funcțională	80 ml

În mod uzual, imediat după naștere, cantități masive de surfactant sînt eliberate în căile aeriene (din incluziile lamelare ale celulelor alveolare de tip 2, care devin astfel din ce în ce mai rare). Cel mai bun stimul pentru această eliberare este aerația alveolară, deci stabilirea unei interfețe aer/lichid, care stă la originea stabilirii forțelor tensiunii superficiale. O dată eliberat în alveole, surfactantul e mobilizat continuu în arborele bronșic prin acțiunea cililor vibratili. O parte e degradată de macrofagele alveolare, o altă parte este eliminată pe cale limfatică. Această mobilizare constantă necesită deci o formare permanentă de surfactant.

Maturarea pulmonară fetală se poate accelera prin administrarea de glucocorticoid sintetic — betametazon — femeii gravide care este amenințată de naștere prematură; administrarea acestui tratament, cel puțin cu 2 zile înainte de expulsie este urmată de reducerea incidenței detresei respiratorii idiopatice DRI (Liggins și Howie, 1972). Drogul acționează, probabil prin stimularea enzimei responsabilă de sinteza lecitinei în pulmonul fetal; administrarea glucocorticoizilor după naștere la copilul cu DRI este fără efect.

2.2.2. FUNCȚIA CARDIOVASCULARĂ

În momentul nașterii, prin pensarea cordonului ombilical și excluderea circulației placentare, tensiunea arterială și rezistența vasculară periferică cresc brusc. Prin excluderea din circulație a vaselor ombilicale, canalul venos al lui Arantius se închide. Oxigenul ajuns la nivelul țesutului pulmonar determină a acest nivel o scădere a spasmului vascular, crescînd foarte mult fluxul sanguin.

Imediat după naștere rezistența din circulația pulmonară devine aproape egală cu cea din circulația sistemică (cea din urmă ceva mai crescută). În acest fel, un *shunt* mic stînga-dreapta se produce prin canalul arterial. Pe măsură ce acesta se închide (de obicei, în 24 de ore canalul arterial se închide complet), *shunt*-ul stînga-dreapta diminuă și dispare. În cursul primei zile după naștere rezistența din circulația pulmonară scade la jumătate, ajungînd la valoarea adultului la sfîrșitul primei săptămîni. Următoarele cauze pot împiedica scăderea vasoconstricției arteriolare pulmonare imediat după naștere: a) creșterea presiunii în venele pulmonare; *b*) transmiterea presiunii sistemice în circulația pulmonară; c) cantitatea crescută de sînge în circulația pulmonară *(shunt* stînga-dreapta); d) scăderea PaO_2.

2.2.3. FUNCȚIA GASTROINTESTINALĂ

La vîrsta de 28 — 30 de săptămîni tractul gastrointestinal este suficient de dezvoltat pentru a permite absorbția și utilizarea substanțelor nutritive și, deci, supraviețuirea extrauterină. Cu toate acestea, funcția digestivă este insuficient maturată în momentul nașterii, urmînd să se perfecționeze ulterior.

Deși reglarea cantității de lichid amniotic este realizată prin înghițirea acestuia de către făt, coordonarea deglutiției și a peristaltismului esofagian este insuficient dezvoltată la naștere chiar la nou-născutul normoponderal. Aceasta, asociată cu un sfincter esofagian slab, predispune nou-născutul la regurgitație. Înainte de 31 — 33 de săptămîni, în condițiile incoordonării deglutiției cu respirația, riscul de aspirație pulmonară a alimentelor este prezent. În momentul nașterii pH-ul gastric este neutru (prin înghițirea de lichid amniotic) deși secreția glandulară acidă este prezentă de la 28 — 30 de săptămîni de gestație.

Lactoza, principalul hidrocarbonat din laptele matern, poate fi hidrolizată de lactază de la vîrsta de 28 de săptămîni, nivelul acestei enzime crescînd rapid după această vîrstă. Sucroza și glucoza sînt absorbite și metabolizate bine chiar le prematur (vezi vol. 2, pag. 159—161).

Tripsina — cea mai importantă enzimă proteolitică — și lipaza — esențială pentru lipoliza trigliceridelor din dietă — încep să fie secretate de la 30 săptămîni, nivelul lor crescînd rapid în primele săptămîni după naștere, în urma stimulului reprezentat de alimentație. Concentrațiile lor sînt corespunzătoare pentru proteoliză și lipoliză (vezi vol. 2, pag. 159).

Comparativ cu nou-născutul normoponderal, *absorbția grăsimilor* la prematur este deficitară. Datorită unei cantități insuficiente de săruri biliare nu se produce o bună solubilizare a grăsimilor în lumenul intestinal. Acizii grași cu lanțuri scurte se pot absorbi direct în circulația portă chiar în condițiile unei insuficiențe biliare. Administrarea unei cantități prea mari de lipide poate produce la prematur malabsorbție, cu pierdere de grăsimi și calciu (vezi vol. 2, punctul 2.1, pag. 155).

Absorbția intestinală a imunoglobulinelor, fierului și a vitaminei B_{12} este bună la nou-născut.

2.2.4. FUNCȚIA RENALĂ[1]

În timpul vieții intrauterine homeostazia apei și electroliților este menținută de placentă. Imediat după naștere, fluxul sanguin renal și rata de filtrație glomerulară cresc rapid. Funcția de excreție este preluată de rinichi în

[1] Vezi și vol. 3, pag. 27—58.

condițiile în care în primele două săptămîni de viață extrauterină se produc importante modificări în metabolismul hidric: reducerea rapidă a spațiului extracelular și creșterea încărcării osmotice prin alimentație. La nou-născutul normal abilitatea de a concentra urina crește o dată cu aportul crescut de electroliți; în condiții de *stress* rinichiul imatur nu este capabil să mențină homeostazia organismului (tabelele 2.5, 2.6, 2.7).

La prematur valorile creatininei în sînge sînt de 1,23—1,37 mg/100 ml, mult mai crescute decît la nou-născutul la termen; valorile revenind la normal (0,56 — 0,65 mg/ 100 ml) la vîrsta de 1 lună.

Tabelul 2.5

Imaturitatea funcției renale la nou-născut

Funcția afectată	Cauza	Efecte și considerații terapeutice
1	2	3
A. Scăderea funcției glomerulare	Rezistența crescută în arteriola aferentă ca răspuns la secreția de renină sau epinefrină	Scăderea excreției de fosfați, apă, medicamente (antibiotice-aminoglicozide, cloramfenicol, penicilină; —, vit. B_{12}, digoxină, diuretice, sedative salicilat și magneziu)
B. Diminuarea porilor din membrana bazală	Defect structural	
C. Preponderență juxtaglomerulară	Maturarea centrifugă a țesutului renal	Scăderea răspunsului la încărcarea cu apă și sodiu; se vor evita alimentele cu încărcare mare electrolitică: laptele de vacă 40 mOsm/100 cal, laptele adaptat 18 — 50 mOsm/100 cal, laptele matern 14 mOsm/100 cal.; creșterea retenției de sodiu și a excreției de potasiu; încărcarea cu sodiu va fi limitată
D. Distribuția inegală a fluxului sanguin renal; 1 — 2 săptămîni flux crescut la nivelul nefronilor profunzi; 2 — 4 săptămîni crește fluxul la nivelul nefronilor superficiali		
E. Raportul C_{In}/C glucoză este scăzut, rata de filtrare fiind normală	Rata de filtrare se ajustează mărimii tubilor și capacității lor de transport o dată cu dezvoltarea rinichiului	
1. Homeostazia sodiului	Retenția poate fi secundară dezvoltării insuficiente a glomerulilor corticali.	Încărcarea cu sodiu și apă va fi limitată
2. Reabsorbția sodiului (distal)	Capacitate crescută a tubilor distali de reabsorbție a sodiului: nivel crescut de renină și aldosteron	Încărcarea cu sodiu și apă va fi limitată
3. Răspuns natriuretic crescut	Sistemul renină-angiotensină-aldosteron se poate inhiba cu ușurință	Încărcarea cu sodiu și apă va fi limitată

(continuarea tabelului 2.5.)

1	2	3
4. Excreția sodiului, calciului și magneziului sînt corelate		Se vor monitoriza calciul și magneziul în condițiile excreției crescute de sodiu
5. Imaturitate enzimatică:		
a) sodiu-potasiu adenozintrifosfataza		Resorbția sodiului este scăzută; scăderea excreției ionilor de hidrogen; se va evita încărcarea cu fructoză
b) fructozo-1-fosfat aldolaza		
6. Scăderea transportului tubular		
a) compușilor organici PAH și a substanțelor de contrast		C_{PAH}[2] este echivalent cu fluxul sanguin renal; scade vizualizarea rinichilor la pielografia intravenoasă; transportul tubular crește lent în primele 2 săptămîni și rapid în următoarele 2 săptămîni
b) Penicilina		Doze scăzute de penicilină vor da nivele sanguine adecvate în cursul primei săptămîni de viață
c) Glucoza și aminoacizii	Imaturitatea tubului proximal	Prin scăderea resorbției poate apărea glicozuria în condițiile supraalimentației
F. Acidifierea		
1. Aciditatea titrabilă scăzută funcțional	Scăderea excreției de fosfat	Se va evita încărcarea cu acizi
2. Scăderea excreției de amoniu	Scăderea numărului de nefroni funcționali	Se va evita încărcarea cu acizi
3. Prag scăzut pentru bicarbonat	Imaturitate tubulară	Este prezentă o acidoză relativă însoțită de lipsa de răspuns la încărcare cu acizi
G. Deficit de concentrare; concentrarea maximă este de 700—800 mOsm/litru	Ansa lui Henle este relativ scurtă la naștere; ureea din zona medulară are un rol major în concentrarea urinii (în condiții de anabolism ureea are valori scăzute); ADH[3] și răspunsul tubular renal sînt scăzute	Alimentația cu proteine este necesară pentru a stabili gradientul de concentrare; în condiții de *stress* sever (vărsături, diaree, infecții) concentrația urinii este maximă

[1] C_{in}/C glucoză = raportul clearance-lui la inulină și la glucoză
[2] C_{PAH} = clearance-ul la acidul paraamino-hipuric
[3] ADH = hormon antidiuretic

Valorile hormonilor eliminați prin urină în perioada de nou-născut sînt următoarele: 17-cetosteroizi 0,5 — 2,5 mg/l; 17-hidroxicorticoizi 0,05—0,3 mg/l; pregnantriolul 0,02 mg/l.

Tabelul 2.6.

Valorile normale ale funcției renale la nou-născut

Funcția	Vîrsta				
	Prematur	Nou-născut la termen	2 săptămîni	8 săptămîni	1 an
Filtrarea glomerulară (ml/min./1,73 m²)	12	20	50	75	120
Fluxul sanguin renal (ml/minut)		120		300	425
Capacitatea de concentrare (mOsm/litru)	485	800	900	1 200	1 400
Excreția zilnică de urină (ml/24 ore)	1—3 ml/kg	15—60	250—400	250—400	500—600

Tabelul 2.

Valorile examenului de urină la nou-născut (după Royer)

Proteinuria (g/l)	0,10—0,70 în primele zile
Glicozuria	moderată în primele zile
Urați	+++ în primele zile
Hematuria	microscopică (la 1—2% din nou-născuți)
Sodiu (mEq/l)	18—60
Potasiu (mEq/l)	10—40
Cloruri (mEq/l)	1,7—8,5
Bicarbonat (mEq/l)	1,5—2
Calciu	2 mg/kg/l
Creatinina (mg/kg/24 ore)	8,3—19,4 la prematuri; 10—15,5 la nou-născut la termen
Aminoaciduria	crescută în primele săptămîni

2.2.5. ADAPTAREA HEMATOLOGICĂ

În comparație cu viața intrauterină, adaptarea hematologică a nou-născutului constă în: scăderea concentrației hemoglobinei, modificarea volumului sanguin, modificări funcționale și morfologice ale celulelor sanguine și maturarea factorilor de coagulare.

Valorile hemoglobinei sînt influențate de volumul transfuziei placentare; la nou-născuții la care pensarea cordonului ombilical se face „tardiv" nivelul hemoglobinei și hematocritului este mai crescut decît la cei la care pensarea se face „precoce". De asemenea, aceste valori prezintă modificări fiziologice în funcție de greutatea la naștere și de vîrsta copilului (tabelele 2.8 și 2.9).

Valorile volumului sanguin, imediat după naștere, variază între 50 — 100 ml/kg corp (media de 85 ml/kg corp), pentru nou-născutul la termen; la prematur aceste valori sînt puțin mai crescute, pe seama volumului plasmatic.

Eritrocitele la nou-născut au diametrul mai mare 8 — 8,5 μ, anizocitoza fiind frecvent întîlnită. Valorile *reticulocitelor* sînt mai crescute în primele 3 zile după naștere (3 — 5%), se stabilizează la valori de 1% la sfîrșitul primei săptămîni. Numărul de eritrocite nucleate este de 500/mm³ la nou-născutul la

Tabelul 2.8

Valorile hemoglobinei, hematocritului și reticulocitelor în prima săptămînă de viață

	Cordon ombilical	Primele 24 ore	24—72 ore	Prima săptămînă
Hemoglobină (g/100 ml)	17—18	18—19	17—18	17
Hematocrit (%)	50—55	55—60	50—55	50
Reticulocite (%)	3—5	3—5	1—3	0—1

Pentru aceste valori recoltarea s-a făcut din sîngele venos

Tabelul 2.9

Modificările valorii hemoglobinei în primul an de viață

Săptămîni	Nou-născut la termen	Prematur (1 200—2 400)	Prematur mai mic de 1 200 g
0	17,8	17,0	15,6
1	18,8	15,3	14,8
3	15,9	13,2	12,0
5	12,7	9,6	8,2
10	11,4	9,8	8,1
20	12,0	9,8	9,0
50	12,0	11,0	11,0

termen și de 1 500/mm ^{3} la prematur. De asemenea, eritrocitele în această perioadă au o fragilitate mecanică crescută, durata vieții scurtată și o activitate metabolică crescută.

În primele zile de viață *numărul și formula leucocitară* se modifică rapid (tabelul 2.10).

Activitatea metabolică a leucocitelor, funcția de fagocitare și incorporare a nitroblautetrozolinei sînt crescute (fig. 2.5).

Trombocitele au după naștere valori între 150 000 — 300 000/mm^3, aceste valori fiind mai scăzute la prematuri.

Măduva osoasă la nou-născut este inițial hipercelulară cu un raport între seria mieloidă/ seria eritrocitară de 1,5/1. Această hipercelularitate scade spre sfîrșitul primei săptămîni, raportul mai sus menționat ajungînd la 6/1.

Tabelul 2.10

Valorile leucocitelor și formula leucocitară la nou-născut

	Prima zi	1 săptămînă
Leucocite (mm^3)	18 000 — 20 000	12 000
Polimorfonucleare (%)	55 — 60	45 — 50
Limfocite (%)	30	40
Monocite (%)	10	5 — 10
Eozinofile (%)	2	2

Rata de sedimentare a eritrocitelor este de 6 mm/h în primele 3 zile de viață și sub 11 mm/h după prima săptămînă.

În condiții normale, în perioada neonatală se produc variații tranzitorii ale diferiților *factori ai coagulării*. (tabelul 2.11.)

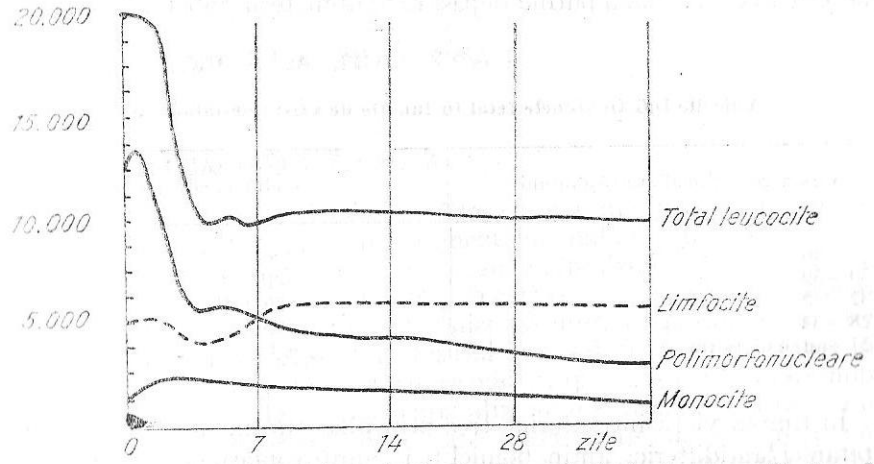


Fig. 2.5. — Evoluția numărului de leucocite în sîngele periferic după naștere (Forfar, J. O.)

Tabelul 2.11

Valorile normale ale factorilor coagulării la nou-născut (după Oski)

	Adult	Nou-născut la termen (cordon ombilical)	Nou-născut prematur
Fibrinogen (mg%)	200—400	200—250	200—250
Factor II (%)	50—150	40	25
Factor V (%)	75—125	90	60—75
Factor VII (%)	75—125	50	35
Factor VIII (%)	50—150	100	80—100
Factor IX (%)	50—150	25—40	25—40
Factor X (%)	50—150	50—60	25—40
Factor XI (%)	75—125	30—40	—
Factor XII (%) (titrat)	75—125	50—100	50—100
Factor XIII (titrat)	1;16	1; 8	1;8
Timp de coagulare (sec)	30—50	70	80—90
Timp de protrombină (s)	10—12	12—18	14—20
Timp de trombină (s)	10—12	12—16	13—20

2.2.6. ADAPTAREA IMUNOLOGICĂ

Apariția și maturarea mecanismelor imunologice de apărare antiinfecțioasă se realizează precoce în viața intrauterină. Fătul și nou-născutul pot da un răspuns imunologic eficient prin formarea de anticorpi. Acest răspuns este limitat de mediul protector intrauterin care împiedică stimulii antigenici să acționeze. Cu toate că limfocitele și plasmocitele cu potențial imunologic apar

în circulație în săptămîna a 12-a de gestație și sinteza de IgG și IgM este posibilă. În săptămîna a 20-a de gestație, majoritatea anticorpilor din sîngele fetal sînt de proveniență maternă și sînt reprezentați de IgG. Acești anticorpi de origine maternă (IgG) trec prin placentă în ultimul trimestru de sarcină; nivelul lor în sîngele fetal variază cu vîrsta gestațională, fiind scăzut în primele 2 trimestre de viață intrauterină iar la termen putînd depăși nivelul matern (tabelul 2.12).

Tabelul 2.12

Valorile IgG în sîngele fetal în funcție de vîrsta gestațională

Vîrsta gestațională în săptămîni	Nivelul mediu în mg%
40	1 088
30—39	935
32—35	850
28—31	595
27 sau mai puțin	430

În timpul vieții intrauterine trec prin placentă, în titru mare, anticorpii antitetanici, antidifterici, antipoliomielitici, antitoxoplasmoză și anticorpii Rh blocanți. Nu trec prin placentă anticorpii antisalmonella, anti-E coli, reaginele și anticorpii compleți anti-Rh. IgG de origine maternă scad în primele 3 luni după naștere, determinînd apariția unei „hipogammaglobulinemii fiziologice" care este cea mai scăzută în jurul vîrstei de 3 luni.

Sinteza de IgM începe în săptămîna a 20-a de gestație. Nivelul lor crește lent, ajungînd la valori de 8 mg/100 ml în sîngele cordonului ombilical la naștere; valori mai mari de 20 mg/100 ml pun problema unei infecții fetale cronice. Un titru scăzut de IgM la naștere nu exclude însă o fetopatie; IgM de origine maternă nu trec prin placentă.

Nivelul scăzut al imunoglobulinelor M (IgM 19 S) în perioada neonatală precoce a fost considerat drept factor favorizant al producerii infecțiilor cu germeni Gram-negativi. Acest lucru nu a fost însă dovedit.

Din ziua a 4-a de viață, stimulul antigenic reprezentat de flora Gram-negativă, care colonizează în mod fiziologic intestinul nou-născutului, produce o creștere rapidă a IgM.

IgA sînt absente în serul copilului la naștere. IgA secretor apar la scurt timp după naștere în secreția lacrimală.

Deși numărul de polimorfonucleare este crescut în primele 7 zile și activitatea lor enzimatică poate fi pusă în evidență prin degradarea NBT-ului, răspunsul inflamator și fagocitar este deficitar. Valorile scăzute ale componentei C3 a complementului (70 mg/100 ml în cordonul ombilical) și al properdinei (1/2 din valorile adultului) antrenează un deficit de opsonizare. Deficitul de opsonizare poate fi corect prin administrarea de plasmă proaspătă de la adult. Acest lucru explică unul dintre efectele favorabile ale exsanguinotransfuziei cu sînge proaspăt în septicemia neonatală.

Limfocitele timice răspund la phytohemaglutinină din săptămîna a 12-a de viață intrauterină.

Hipersensibilitatea întîrziată este evidențiată de reacția la tuberculină pozitivă la 10 săptămîni după vaccinarea BCG. La prematur această reacție este mai slabă de aceea se recomandă ca vaccinarea BCG să se efectueze la nou-născuții cu greutate mai mare de 2 500 g.

2.2.7. ADAPTAREA ENDOCRINĂ

Vezi tabelul 2.3, pag. 173.

2.2.8. ADAPTAREA TERMICĂ

Nou-născutul normoponderal și sănătos își menține cu ușurință temperatura constantă de 36,5°C la nivelul tegumentelor abdominale sau de 36,5 — 37°C central, dacă este plasat înfășat într-o cameră încălzită la 25°C. În aceleași condiții, prematurul nu este capabil să-și mențină o temperatură constantă a corpului, datorită următoarelor caracteristici: prezintă o suprafață mare a tegumentelor în comparație cu greutatea; țesutul gras subcutanat este slab reprezentat; grăsimea „brună" este în cantitate mică; capacitatea scăzută de mobilizare a grăsimilor; aport caloric scăzut prin alimentație care acoperă numai parțial nevoile de creștere și termogeneză; capacitatea redusă de creștere a consumului de oxigen. În aceste condiții, pentru a menține la minimum pierderile de căldură ale prematurului, acesta trebuie plasat într-un mediu termic neutru. Zona termică „neutră" este reprezentată de intervalul în care cantitatea de oxigen consumată pentru menținerea unei temperaturi constante a corpului este minimă.

Menținerea prematurilor într-un mediu termic neutru crește rata de supraviețuire a acestora, mai ales prin scăderea consumului de oxigen. Acest lucru este cu atît mai evident în prezența hipoxiei, frecvent întîlnită în patologia acestui grup de nou-născuți. De asemenea, aportul energetic scăzut la prematuri condiționat de o capacitate gastrică mică, este utilizat mai bine pentru creștere.

I. **Producerea de căldură.** Capacitatea nou-născutului de a produce căldură prin contracția musculaturii (frison) este nulă. Cantitatea totală de căldură necesară organismului este furnizată pe cale metabolică. Termogeneza se realizează, mai ales, la nivelul grăsimii „brune". Aceasta reprezintă 2 — 6% din greutatea corpului și este repartizată în zona gîtului, subscapular, în mediastin și perirenal. Celulele acestui tip de grăsime diferă de cele din grăsimea „albă" prin faptul că sînt bogate în mitocondrii și conțin numeroase vacuole de grăsime. Această zonă este foarte vascularizată și bogată în filete nervoase simpatice. Atunci cînd nou-născutul este supus la frig, prin intermediul receptorilor cutanați se stimulează secreția de norepinefrină și eliberarea de acizi grași. Aceștia sînt oxidați sau reesterificați, reacțiile fiind însoțite de eliberare de căldură. Această capacitate de termogeneză crește rapid după naștere dar este imperfect dezvoltată la prematuri.

II. **Pierderile de căldură.** A. *Pierderile de căldură din interiorul organismului* către suprafața acestuia („gradientul intern") sînt reglate vasomotor. Pentru stabilirea zonei de confort termic la nou-născut, controlul temperaturii rectale este insuficient. Acesta este un indicator grosolan care se modifică numai atunci cînd capacitatea de adaptare

termică a organismului a fost depășită. Surprinderea efortului precoce de adaptare termică se poate realiza măsurînd concomitent temperatura centrală și temperatura cutanată la nivelul plantelor sau pe abdomen.

B. *Pierderile de căldură de la nivelul suprafeței corpului* către mediul înconjurător („gradientul extern"). Acest mod de pierdere a căldurii se realizează numai prin mecanisme fizice.

a) *Radiația.* Pierderea căldurii prin radiație este importantă atunci cînd nou-născutul este plasat dezbrăcat într-un incubator cu un singur rînd de pereți, care se răcesc datorită temperaturii prea scăzute în mediul înconjurător (în timpul transportului, prin plasarea incubatorului lîngă fereastră, sau lîngă un perete rece). În aceste împrejurări, pierderile de căldură prin radiație nu sînt influențate de temperatura aerului din interiorul incubatorului.

b) *Conducția.* Acest mod de pierdere a căldurii se realizează atunci cînd nou-născutul este așezat pe o suprafață rece (scutece, masă de reanimare).

c) *Convecția.* Pierderea de căldură se realizează prin mișcarea aerului dată în special în administrarea oxigenului sub presiune direct pe fața nou-născutului.

d) *Evaporarea.* În momentul nașterii, fătul fiind ud, se pierde o cantitate mare de căldură prin evaporare rapidă. Astfel, la o temperatură de 25°C, cît ar trebui să fie într-o sală de nașteri, nou-născutul normoponderal pierde 100 cal/kg/minut, temperatura lui centrală putînd să scadă cu 2 — 3°. Acest lucru poate fi impiedicat prin uscarea rapidă a nou-născutului, înfășarea în scutece calde și plasarea lui sub un radiant. Datorită permeabilității cutanate crescute, prematurul foarte mic pierde o cantitate mare de căldură prin evaporare. Pierderile de căldură prin evaporare, secundar polipneei într-un mediu cu umiditate scăzută sînt neglijabile în comparație cu pierderile prin iradiație într-un incubator cu pereții reci.

2.3. NOU-NĂSCUTUL CU RISC LA NAȘTERE

Anumiți factori acționînd înainte și în timpul sarcinii, precum și în timpul nașterii, pot crește morbiditatea și mortalitatea neonatală. Evaluarea acestor factori de risc, însoțită de determinarea vîrstei gestaționale și a gradului de dezvoltare intrauterină, pot anticipa nașterea unui copil care, eventual, va pune probleme de reanimare.

2.3.1. FACTORI DE RISC CE PRECEDĂ SARCINA

Vezi tabelul 2.13.

2.3.2. FACTORI DE RISC PREZENȚI ÎN TIMPUL SARCINII

Vezi tabelul 2.14.

2.3.3. FACTORI DE RISC CE ACȚIONEAZĂ ÎN TIMPUL NAȘTERII

Vezi tabelul 2.15.

Tabelul 2.13

Afecțiunea maternă	Efectele asupra fătului
Factori sociali: muncă fizică grea, nelegitimitate, *stress* emoțional	Lipsa urmăririi medicale a sarcinii, insuficiență placentară, hemoragii în timpul sarcinii, prematuritate, distrofie intrauterină.
Factori metabolici: obezitate, diabet zaharat	Prematuritate, mortalitate intrauterină și mortalitate perinatală crescută, malformații congenitale, macrosomie, DRI, hiperbilirubinemie, hipoglicemie, tromboza venei renale, *hidrops fetalis.*
Malnutriție	Prematuritate, distrofie intrauterină.
Factori endocrini: hiperparatiroidism primar	Hipocalcemie, tetanie neonatală, hipomagneziemie.
Hipertiroidism	Prematuritate, gușă neonatală, tireotoxicoză.
Hipotiroidism	Prematuritate, malformații congenitale, retard psihomotor intrauterin, defecte ale SNC- hipotiroidism.
Factori cardiovasculari;	
insuficiență cardiacă	Prematuritate, hipoxie.
boli vasculare	Prematuritate, distrofie intrauterină.
Boli pulmonare: astm bronșic, hipoxie și hipercapnee	Hipoxie, prematuritate, distrofie intrauterină.
Boli digestive; ileită regională	Prematuritate.
Boli neurologice; miastenie	Miastenie tranzitorie, hipoxie.
Epilepsie	
Boli hematologice:	
— Incompatibilitate Rh și ABO	Eritroblastoză, anemie, hiperbilirubinemie, hipoglicemie, asfixie.
— boală Werlhof	Purpură trombocitopenică tranzitorie
— Anemie sub 9 g Hb%	Prematuritate, distrofie intrauterină.
Boli ereditare:	Fibroză chistică de pancreas, Tay-Sachs etc.
Cauze obstetricale:	
— Vîrsta mamei mai mare de 40 ani și mai mică de 16 ani, primipare mai în vîrstă de 30 ani, multipare cu mai mult de 3 copii	Avort, malformații, cresc mortalitatea perinatală.
— *Alte antecedente materne:* avorturi, nou-născut mort prematur, copil cu greutate mai mică de 2 500 g sau mai mare de 4 500 g, nou-născut cu traumatism la naștere.	Reprezintă pericol potențial pentru făt și nou-născut

Tabelul 2.14

A. *Infecții:*	
— Toxoplasmoză	Toxoplasmoză congenitală
— Listerioza	Granulomatoză septică
— Citomegaloviroza	Microcefalie, calcificări cerebrale, hidrocefalie, encefalită corioretinită, hepatită, icter, hepatosplenomegalie, trombocitopenie, purpură, anemie.
— Rubeolă	Embriopatie rubeolică.
— Sifilis	Avort, sifilis congenital.
— Tuberculoză	Infecție neonatală (izolare).

(continuare tabel 3.14)

— Coxackie B	Meningoencefalită, miocardită, icter, trombocitopenie, hepatită.
— *Herpes simplex*	Erupție herpetiformă, microcefalie, calcificări cerebrale, icter, hepatită, trombocitopenie, anemie, coagulopatie, keratoconjunctivită, chorioretinită.
— Candidoză vaginală	Stomatită.
— Pielonefrita acută	Prematuritate, infecție bacteriană
— *E. coli* enteropatogen	Vărsături, diaree
— Infecție bacteriană, febră	Septicemie, meningită
B. *Medicamente:*	
Cephalotin	Test Coombs direct pozitiv
Cloramfenicol	Sindrom cenușiu
Sulfat de magneziu	Hipermagneziemie
Rezerpină	Adinamie, obstrucție nazală
Anticonvulsivante	Embriopatie hidantoinică, sindrom hemoragic
Alte droguri neverificate	Potențial malformativ
C. *Alte cauze:*	
Abuz de fumat	Hipotrofie intrauterină
Abuz de alcool	Sindrom secundar abuzului de alcool
Scăderea estriolemiei	Insuficiență placentară
Hipertensiune arterială	Pericol pentru făt
Preeclampsie	Prematuritate

Tabelul 2.15

Sarcină gemelară	Prematuritate, transfuzie fetofetală, hipotrofie intrauterină, hipoxie (al 2-lea geamăn), hipoglicemie (geamănul hipotrofic), mortalitate perinatală crescută.
Naşterea precipitată	Hipoxie, rupturi tentoriale
Naşterea prelungită	Hipoxie, encefalopatie traumatică, risc infecțios crescut
Modificări ale ritmului cardiac fetal	Hipoxie, tahicardie paroxistică
Febră	Prematuritate, infecție neonatală
Prezentație pelviană	Hipoxie, hemoragie cerebrală, hemoragie suprarenală, leziuni spinale și ale nervilor periferici
Prezentație facială	Edeme și echimoze ale feței, hipoxie.
Prezentație transversă	Hipoxie, traumatism fetal
Tetanie sau ruptură uterină	Hipoxie
Versiune internă	Hipoxie, paralizie plex brahial, traumatism spinal
Forceps înalt	Hipoxie, cefalhematom, hemoragie cerebrală
Amniotită	Infecție bacteriană
Ruperea prematură a membranelor (peste 24 ore)	Infecție bacteriană, prematuritate, prolapsul cordonului ombilical, hipoxie, aspirație de meconiu.
Oligoamnios	Postmaturitate, agenezie renală, rinichi polichistic, obstrucție uretrală, făt mort
Polihidramnios	Prezentație anormală, ruperea prematură a membranelor, prolapsul cordonului ombilical, prematuritate, atrezie de esofag, malformații ale SNC, *hidrops fetalis.*
Placenta praevia	Prematuritate, hipoxie, hemoragie fetală
Dezlipire de placentă	Prematuritate, hipoxie, hemoragie fetală
Transfuzie feto-maternă	Hemoragie fetală, hipoxie

(continuare tabel 2.15)

Insuficiență placentară	Hipoxie, distrofie intrauterină
Inserție velamentoasă de cordon	Hipoxie, hemoragie fetală, creșterea mortalității perinatale.
Funiculită	Infecție bacteriană, hipoxie, tromboza venei ombilicale
Prolaps de cordon	Hipoxie
Arteră ombilicală unică	Anomalii congenitale, hipotrofie intrauterină
Nod adevărat de cordon	Hipoxie
Anevrism, ruptură de cordon	Hemoragie fetală
Postmaturitate	Creșterea mortalității fetale, sindrom de aspirație de meconiu
Eclampsie	Prematuritate, hipoxie, distrofie intrauterină

2.4. SUFERINȚA FETALĂ ACUTĂ ÎN TIMPUL TRAVALIULUI — ASFIXIA LA NAȘTERE

2.4.1. ETIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA HIPOXIEI

Hipoxia reprezintă cauza cea mai frecventă care produce leziuni ale SNC în perioada perinatală. Din totalul deceselor la nou-născuți 75% sînt secundare hipoxiei. Acest „tropism" al hipoxiei pentru SNC se datorește anumitor caracteristici fiziologice specifice acestei perioade de vîrstă. Creierul nou-născutului, care cîntărește 10% din greutatea corporală (350 g), consumă 50% din cantitatea totală de O_2 primită de organismul fetal, față de 20% cît consumă un creier de adult.

PO_2 în țesutul cerebral al nou-născutului este de 20 mm Hg, față de 60 mm Hg la adult. Cantitatea relativ mare de O_2 în sîngele nou-născutului, în condițiile unei PO_2 scăzute, este determinată de anumite proprietăți specifice ale hematiilor și hemoglobinei fetale.

1. Cauzele principale care determină hipoxie în perioada neonatală.

A. *Modificări ale PO_2 matern.* a) Hipoxia hipoxică: boli pulmonare, anestezia generală (NO_2).

b) Hipoxia anemică.

c) Consum crescut de O_2: convulsii (eclampsie) sau travaliu laborios.

B. *Modificări în transportul transplacentar al O_2.*

a) Circulație utero-placentară deficitară: insuficiență cardiacă, disgravidie hipertensivă (scleroză vasculară), spasme vasculare (toxemie), contracții uterine prelungite, diabet, epilepsie.

b) *Modificări de difuziune transplacentară;* degenerarea fibrinoidă a vililor în toxemie, sarcină prelungită, diabet, reducerea suprafeței de difuziune (dezlipire prematură de placentă).

c) *Modificări ale circulației feto-placentare:* pensarea cordonului ombilical, spasme ale vaselor ombilicale (secundare anumitor medicamente), scăderea fluxului sanguin feto-placentar, scăderea presiunii sanguine fetale.

C. *Modificări ale transportului O_2 la făt și nou-născut.* a) *Anemie* prin: hemoliză, infecție, toxemie și hemoragii.

b) *Malformații cardiace.*

D. *Modificări ale funcției respiratorii la nou-născut.* a) *Inhibiția centrului respirator prin hipoxie;* „sindrom asfixic precoce" și efectul inhibitor produs de morfină, barbiturice sau alte droguri.

b) *Dezvoltarea insuficientă a țesutului pulmonar* la nou-născut prematur „sindrom asfixic tardiv".

c) *Tulburări de ventilație;* membrană hialină, aspirație malformații.

II. **Intensitatea hipoxiei.** A. *Hipoxia funcțională.* Organismul reușește să mențină o PO_2 corespunzătoare prin creșterea debitului cardiac, prin redistribuție sanguină și prin creșterea secreției glandei suprarenale.

B. *Hipoxia metabolică.* Cantitatea de O_2 ajunsă la nivelul țesuturilor este scăzută. Se produc modificări metabolice la nivelul SNC dar neînsoțite de modificări structurale. Aceste modificări sînt reversibile.

C. *Hipoxia structurală.* Este cea mai severă formă de hipoxie. Modificările structurale sînt prezente și ireversibile. Diferite structuri ale creierului sînt afectate diferit, în funcție de anumite caracteristici metabolice diferite. Timpul scurs pînă la apariția leziunilor poate varia între cîteva minute și cîteva ore.

D. *Anoxia.* Se caracterizează prin absența totală a O_2. Modificările funcționale, metabolice și structurale apar foarte rapid, și tot creierul este afectat uniform. Efectul anoxiei se instalează în cîteva minute.

III. **Durata hipoxiei.** Cu cît hipoxia va acționa pe o perioadă de timp mai lungă, cu atît mai severe vor fi leziunile de la nivelul SNC. Hipoxia funcțională, acționînd pe perioada mai lungă de timp, va produce modificări funcționale sau metabolice; pe cînd hipoxia metabolică, prelungită, va produce modificări histologice ireversibile.

În funcție de timpul scurs de la declanșarea asfixiei, secvența modificărilor respiratorii este următoarea: inițial, mișcări rapide de *gasping* însoțite de mișcări bruște ale membrelor (prima perioadă de *gasping*), urmate după 1—2 minute, de apnee. Aceasta este „apneea primară", durează 1 minut și se însoțește de bradicardie moderată (pînă la 100 bătăi/minut), iar stimulii externi pot declanșa o respirație spontană. Urmează apoi, o perioadă de 4—5 min. în care se produc mișcări simple de *gasping* (a doua perioadă de *gasping*) ce scad treptat în intensitate fiind urmate de „apneea secundară" (la 8 min. de la declanșarea hipoxiei). În această perioadă stimulii externi nu mai pot declanșa o respirație spontană și în lipsa unei ventilații corespunzătoare, stopul cardiac apare în cîteva minute. Cu cît ventilația artificială se aplică mai tîrziu în „apneea secundară", cu atît mai lungă va fi perioada după care se reiau mișcările respiratorii spontane (fig 2.6).

Există unele semne care diferențiază apneea primară de apneea secundară (terminală).

Astfel, în *apneea primară* alura cordului este mai mare de 100/minut și de obicei se accelerează în continuare; presiunea arterială e normală sau crescută; culoarea trunchiului este mai degrabă cianotică decît albă; se văd mici mișcări spontane (ex., buze, pleoape); extremitățile sînt în ușoară flexie și la introducerea cateterului nazal există un răspuns reflex (mișcări respiratorii adînci — *gasp* — sau tuse).

Menținerea circulației în condiții de hipoxie este, în parte, datorită concentrației mari de glicogen cardiac care se comportă ca un substrat pentru glicoliză anaerobă. Operează, de asemenea, un mecanism de redistribuție a sîngelui în mod preferențial spre creier, cord și suprarenale. Concomitent, scade irigația pielii și splanhnelor (ischemia tubului digestiv survenită în aceste condiții este considerată un factor important în determinismul enteritei necrozante a nou-născutului).

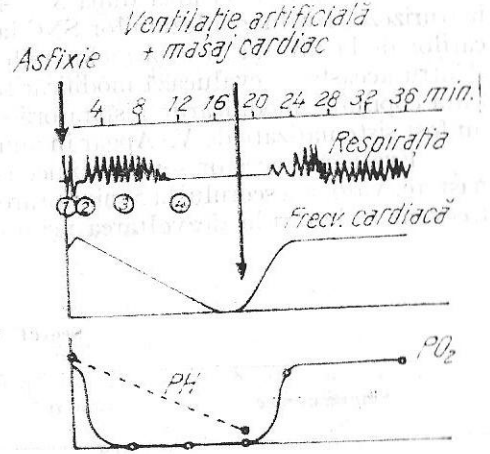


Fig. 2.6. — Evoluția la animalul nou-născut a asfixiei (frecvența respirației, presiunea O_2 arterial, pH) în primele minute după naștere și după ventilație artificială și masaj cardiac (Dawes). 1. prima perioadă de *gasping* (rapid); 2. prima perioadă de apnee; 3. a doua perioadă de *gasping* (mai lent); 4. a doua perioadă de apnee.

Apneea secundară (terminală) se distinge prin: alură cardiacă sub 100/minut, care se rărește în continuare; scăderea tensiunii arteriale, culoare albă a tegumentelor trunchiului, lipsa oricărei mișcări spontane (oricît de mici), flaciditate completă a extremităților (răsunetul hipoxiei asupra S.N.C.) și lipsa oricărui răspuns la manipulare (cateter nazal etc.). Insuficiența circulatorie și hipotensiunea (care sînt trăsăturile principale ale acestei faze) sînt în mare parte datorite depleției rezervelor de glicogen miocardic. Concomitent se produc modificări și la nivelul aparatului cardiovascular (persistența circulației fetale cu hipertensiune pulmonară). Presiunea arterială, după o creștere inițială, scade foarte rapid; tegumentele inițial cianotice, devin palide (vasoconstricție periferică); redistribuția centrală a debitului cardiac are ca efecte secundare acumularea de acid lactic în țesuturile periferice.

Modificările echilibrului acido-bazic se produc în primele 10 minute de la instalarea asfixiei; pH scade de la 7,3 la 6,8, PCO_2 crește de la 40 mm Hg la 150 mm Hg, PO_2 scade de la 25 mm Hg la 0; deci, hipoxia se însoțește de hipercapnie și de acidemie.

În timpul hipoxiei, metabolismul glucozei se face prin glicoliză anaerobă cu acumulare de acid lactic și acidoză metabolică. Lactatul este metabolizat în ficat la nivelul căruia activitatea lactic-acid dehidrogenazei este crescută. Acizii grași liberi și glicerolul cresc în sîngele nou-născutului cu hipoxie, ca urmare a secreției de epinefrină. Glicogenul hepatic este mobilizat și administrarea de glucoză hipertonică în timpul reanimării nou-născutului cu hipoxie este inutilă de multe ori.

2.4.2. DIAGNOSTICUL HIPOXIEI

Cu cît sînt mai imature anumite structuri ale S.N.C., cu atît toleranța lor la hipoxie este mai bună, acest lucru depinzînd de intensitatea și de proporția componentei anaerobe a metabolismului lor. Valorile acestor parametri nu pot

fi evaluate clinic. De aceea, diagnosticul precis de stadiu lezional, precum și prognosticul în hipoxia S.N.C. sînt greu de făcut. Din aceleași considerente, prevenirea și tratamentul hipoxiei la naștere are mai mult un caracter empiric decît cauzal. Deși hipoxia produce leziuni în cortexul cerebral, acestea nu pot fi evaluate la naștere, ci abia după 3 — 4 luni, cînd aceste structuri încep să se maturizeze. Evaluarea leziunilor SNC la naștere se face numai pe baza modificărilor de la nivelul mecanismelor reflexe, care sînt deja maturizate suficient. Pentru aceasta se evaluează modificările tonusului muscular, intensitatea țipătului copilului, modificările respiratorii și colorația tegumentelor. Aceste semne au fost sistematizate de V. Apgar în anul 1953 (tabelul 2.16).

Evaluarea acestor semne clinice se face la 1 minut și la 5 minute după naștere. Valoarea scorului la 5 minute are valoare prognostică; cifre sub 7 implică frecvent tulburări la dezvoltarea neuro-psihică.

Tabelul 2.16

Scorul Apgar

Semne clinice	0	1	2
Ritm cardiac	Absent	< 100	> 100
Mișcări respiratorii	Absente	Superficiale, neregulate	Ample, țipăt puternic
Tonusul muscular	Flasc	Ușoară flexie a extremităților	Flexie puternică a extremităților
Răspuns la dezobstruarea nazală	Absent	Grimasă	Tuse, strănut
Colorația tegumentelor	Cianoză, paloare	Corpul roz, extremități cianotice	Rozate în totalitate

2.4.3. REANIMAREA NOU-NĂSCUTULUI

Reanimarea nou-născutului cu asfixie la naștere reprezintă cea mai mare urgență în neonatologie. Pentru resurcitarea cu succes a nou-născutului sînt necesare mai multe condiții:

A. *Permanența în serviciu a unui medic neonatolog și a unei echipe de surori antrenate în reanimarea nou-născutului.* Prezența medicului pediatru în sala de nașteri este necesară în condițiile în care se poate anticipa o asfixie la naștere (anticipare care se poate face numai în 50% din cazuri, acest procent putînd fi îmbunătățit printr-o monitorizare *antepartum* activă). În aceste împrejurări în afara obținerii unor date antecedente, se poate aprecia cu exactitate starea nou-născutului în momentul nașterii.

B. *Existența unui echipament corespunzător pentru reanimarea nou-născutului în sala de nașteri sau în imediata vecinătate:* radiant termic cu servocontrol, aspirator de secreții, sonde de aspirație, sursă de oxigen, laringoscop, sonde de intubație traheală, aparat de respirație artificială, soluție de $NaHCO_3$ 4,2% și adrenalină 1/10 000. Este necesară verificarea echipamentului de reanimare înainte de fiecare naștere (în special sursa de oxigen și bateria laringoscopului).

C. *Renunțarea la unele metode „clasice" de reanimare* care se practică încă în multe săli de naștere și care se consideră inutile și periculoase, cum ar fi: flagelații ale tegumentelor și stropiri cu alcool în scopul declanșării respirației, tracțiuni de limbă, dilatarea orificiului anal sau băi alternative calde și reci. Aplicarea acestor metode reprezintă pierderi de timp și un *stress* suplimentar, cu creșterea suplimentară a consumului de O_2 la copilul cu asfixie la naștere.

Din punct de vedere practic, se folosește următoarea clasificare clinică pentru alegerea și eșalonarea diferitelor metode de reanimare ale nou-născutului cu asfixie la naștere (tabelul 2.17).

Tabelul 2.17

Clasificarea clinică a hipoxiei la naștere

Clasificare	Apgar	A.V./respirație	Termen clinic
I Normal	8 — 10	120/respirație normală	Nou-născut normal
II Depresie moderată	5 — 7	80 — 100/respirație neregulată	Asfixie albastră
III Depresie severă	0 — 4	<80/absentă, gasping	Asfixie albă

2.4.3.1. SECVENȚA MANEVRELOR DE REANIMARE

Se vor lua precauții pentru a nu se interveni prea viguros în reanimare, dacă nou-născutul începe să prezinte semne de ameliorare. Există risc de laringospasm și aritmie prin aspirație prea insistentă și risc de pneumotorax, prin ventilație artificială cu presiune prea mare.

În stadiul I nu sînt necesare manevre de reanimare. Nou-născutul este uscat (se îndepărtează prin tamponare ușoară urmele de lichid amniotic) și este așezat sub un radiant termic.

Se aspiră secrețiile din căile respiratorii superioare cu blindețe (stimularea nazo-faringiană poate produce aritmii, probabil de origine vagală).

Aspirația gastrică nu se face din aceleași motive în primele 5 minute după expulsie.

În stadiul II (asfixie ușoară, cu Apgar 5—7) se face stimularea nou-născutului (aplicarea unor lovituri ușoare pe tălpi sau fricționarea spatelui) și administrare de oxigen (de obicei pe mască).

În stadiul III, care cuprinde asfixia moderată (Apgar 3 — 5) și severă (0 — 2). În asfixia moderată, dacă alura ventriculară scade sub 100/minut, în ciuda stimulării și a oxigenului aplicat pe față, dar tonusul muscular este încă bun se începe ventilația pe masca cu balon (tip Ambu) cu o presiune inspiratorie de 20 — 25 cm H_2O și o frecvență de 30 de respirații/ minut.

Acidoza pe care o dezvoltă acești nou-născuți se corectează spontan, odată cu restabilirea respirației ceea ce poate dura mai multe ore; dacă pH-ul nu scade sub 7,25, acidoza nu necesită tratament activ.

În asfixia severă (Apgar 0 — 2) nou-născutul necesită reanimare imediată:

a) Se așază nou-născutul sub un radiant termic, în semidecubit lateral drept și cu capul mai coborît.

b) Se ascultă cordul; dacă bătăile cardiace sînt absente sau sub 60/minut, sau dacă pulsul femural nu se poate percepe, se face masaj cardiac extern, înainte de a se trece la intubația orotraheală.

c) Aspirația faringelui, preferabil sub vizualizare laringoscopică, nu va dura mai mult de 15 secunde (risc de bradicardie prin stimulare vagală).

d) Dacă respirația spontană nu se instalează și nou-născutul este hipoton, se va intuba. Se preferă intubația orotraheală cu tub Cole (Nr 10 — 12 pentru prematur; Nr 14 pentru normoponderal) și se administrează nou-născutului oxigen 100%, cu o frecvență de 40 — 50 respirații/minut, cu o presiune de 20—25 mm Hg și un raport inspirație/expirație 1:1. În aceste condiții mișcările toracelui sînt vizibile și cu stetoscopul se aud zgomotele respiratorii.

Dacă alura ventriculară se menține sub 60/ minut, se va alterna ventilația artificială cu masajul cardiac extern: 3 cicluri ventilatorii, urmate de 15 compresiuni toracice cu o frecvență de 100/minut (compresiunile se fac pe 1/3 medie a sternului cu o amplitudine de 1,5 cm). Eficiența masajului cardiac este apreciat prin palparea pulsului femural.

e) Dacă respirațiile spontane nu apar și nou-născutul se menține palid și hipoton, se administrează $NaHCO_3$ soluție semimolară 4,2% (soluția conține 0,5 mEq pe ml) printr-un cateter introdus în vena ombilicală, în doză de 2mEq/kg corp, diluat în proporție de 1/1 cu glucoză 10% și cu o viteză de 1 mEq/minut. Cateterul se introduce pînă în vena cavă inferioară (adică 8 — 10 cm).

Dacă apare o rezistență la introducerea cateterului la 5 — 6 cm înseamnă că el se află, de obicei, în venă portă sau hepatică și trebuie tras înapoi în ductus venos (cam la 1—2 cm dincolo de peretele abdominal), înainte de a injecta medicamente.

Dacă reanimarea nu este urmată de succes, doza inițială de bicarbonat de sodiu se poate repeta (deci încă 2 mEq/kg corp, diluat în proporție de 1/1 cu glucoză 10%). În general, nu se va depăși doza de 4 — 5 mEq de bicarbonat de sodiu pe kg de greutate. Administrarea soluțiilor hipertone favorizează apariția hemoragiei ventriculare; pentru acest considerent nu se administrează soluții mai concentrate de 150 mEq Na^+ la litru și nici cantități de $NaHCO_3$ mai mari de 8 mEq/kg/ 24 ore.

f) Atunci cînd tegumentele devin rozate se oprește ventilația artificială. Dacă nou-născutul respiră spontan și se menține bine colorat, se detubează și se stimulează periferic. Dacă respirația nu se reia spontan, se continuă protezarea respiratorie și se repetă eventual doza inițială de bicarbonat de sodiu, fără a se depăși doza pe 24 ore menționată mai sus.

Se poate încerca administrarea de adrenalină în doză de 0,1 ml/kg din soluția 1/10 000 pe cateterul din vena ombilicală sau se injectează intracardiac 0,5 — 1 ml din soluția 1/10 000. Soluția de adrenalină aflată în fiolele din comerț are concentrația de 1/1 000. Pentru a se prepara soluția 1/10 000 se ia un ml din soluția 1/1 000 și se amestecă cu 9 ml de soluție glucozată 5%.

Dacă bradicardia continuă sau/și debitul cardiac este slab (palparea arterelor femurale!) se poate adăuga calciu gluconic soluție 10%, 1—2 ml/kg și pe doză, lent, intravenos, pentru a nu accentua bradicardia.

h) Tratamentul inhibiției respiratorii prin droguri anestezice administrate mamei se va discuta în capitolul 2.11.

Cînd se începe reanimarea unui nou-născut cu apnee la naștere este greu de stabilit dacă este vorba de apnee primară sau secundară. Se va acționa întotdeauna rapid și energic ca și cum ar fi vorba de o apnee terminală. Severitatea

asfixiei se poate aprecia numai retroactiv, în funcție de timpul scurs pînă la declanșarea respirației spontane. Dacă nou-născutul necesită intubare prelungită, peste 10 minute, asfixia a fost severă. Dacă după 30 de minute de intubație respirația nu se reia spontan, se întrerupe reanimarea. În aceste împrejurări prognosticul neurologic este constant nefavorabil, leziunile cerebrale fiind importante.

În primele 1—5 minute după naștere, se vor recolta probe de sînge pentru pH, grupă sanguină, test Coombs, tc PaO_2—pres-oxigenului transcutanat,—PCO_2, și tensiune arterială; în următoarele 10 minute se vor efectua recoltarea de sînge pentru hematocrit, Dextrostix, cardiorespirograma și monitorizarea temperaturii centrale.

În caz de resuscitare cu succes, modificările apar în ordinea următoare (M. L. Chiswick): crește alura cardiacă; crește presiunea sanguină; se colorează pielea în roz; apare *gasping* spontan urmat de respirația normală; revin reflexele spinale; revine tonusul muscular.

2.4.3.2. CONSECINȚELE ȘI PROGNOSTICUL HIPOXIEI LA NAȘTERE

Asfixia prelungită la naștere poate produce leziuni cerebrale. La *rhesus* s-au constatat leziuni simetrice, ale tuberculului quadrigemen inferior, ale trunchiului cerebral, cerebelului și thalamusului, atunci cînd durata asfixiei depășea ultimul *gasp*; la *rhesus* leziunile cortexului cerebral apar rareori.

La om, datele se bazează pe studii clinice; există multe capcane în abordarea subiectului, ca de exemplu selecția criteriilor pentru stabilirea existenței și severității asfixiei la naștere. Dacă se folosește scorul Apgar pentru măsurarea severității asfixiei, s-a demonstrat că dintre nou-născuții cu scor de 0 — 1 la 5 minute 44% nu au trăit mai mult de 2 zile și aproximativ 50% au murit pînă la 4 săptămîni (Drage și Derendes, 1966). Anomaliile neurologice la vîrsta de 1 an au fost de 3 ori mai frecvente la sugarii care au avut scor Apgar de 0 — 3 față de cei care au avut scorul 7 — 10.

Formele severe de paralizie cerebrală și de întîrziere intelectuală sînt relativ simplu de identificat, dar este mult mai greu de stabilit criterii judicioase pentru recunoașterea anomaliilor minore ale funcției cerebrale și ale intelectului, unde nu există o delimitare precisă a normalului de anormal.

Asocierea dintre asfixia la naștere și evidența clinică a leziunilor cerebrale la un anumit interval după naștere nu implică necesar o legătură simplă de la cauză la efect. De exemplu, nou-născutul prematur este în același timp vulnerabil la asfixie la naștere, dar și la alte injurii ce pot influența prognosticul lui pe termen lung.

La întrebările părinților unui copil care a suferit o asfixie la naștere, privitoare la viitor, este bine să nu se exprime un prognostic rău decît cînd există argumente majore. Legătura dintre părinți și copil din primele săptămîni este defavorabil influențată de cuvinte rău alese (M. L. Chiswick). Uneori un asemenea copil are semne neurologice în primele zile de viață, după care totul intră treptat în normal. Este prudent să se admită incertitudinea și să se sublinieze importanța controalelor repetate pentru evaluarea dezvoltării psihomotorii, încît tabloul de normalitate sau anormalitate să se dezvăluie în mod treptat. Ca un îndreptar general, următoarele trăsături influențează în mod negativ prognosticul (M. L. Chiswick): *a*) diagnosticarea apneei secundare; b) prezența unor factori asociați, ca prematuritatea și hipoglicemia; c) convulsiile frecvente

în primele zile de viață; d) persistența unor anomalii neurologice; e) existența unui handicap social în familie (vezi capitolul Tulburări cerebrale, punctul 2.11.13 pag. 426).

2.4.4. COMPLICAȚIILE HIPOXIEI NEONATALE (sindromul postasfixic)

Vezi tabelul 2.18.

Tabelul 2.18

Sindromul postasfixie (după Obladen modificat)

A. *Complicații pulmonare:*

detresă respiratorie tranzitorie;
detresă respiratorie idiopatică;
sindromul de aspirație pulmonară

B. *Complicații cardiovasculare:*

persistența circulației de tip fetal, bradicardie;
cardiomegalie tranzitorie/insuficiență cardiacă;
paloare/hipoperfuzie periferică.

C. *Complicații metabolice:*

acidoză metabolică;
hipoglicemie;
hipocalcemie;
hiperbilirubinemie;
tulburări de termoreglare;
creșterea consumului de O_2;
creșterea secreției de ADH.

D. *Complicații cerebrale:*

apatie/hiperexcitabilitate;
respirații neregulate/apnee;
fluctuații ale temperaturii corporale;
dificultăți de deglutiție;
mișcări oculare anormale;
grimasă/privire fixă;
plîns slab;
hipertensiune intracraniană fontanela anterioară sub tensiune, midriază, pupile areactive;
convulsii/ crize de apnee;
modificarea reflexelor;
reflexe patologice;
reacții neurovegetative.

E. *Complicatii renate:*

necroză tubulară acută;
necroză medulară acută;
insuficiență renală acută.

2.4.5. ȘOCUL NEONATAL

Șocul neonatal se manifestă prin paloare, tahicardie (180 bătăi/minut), tahipnee și puls filiform sau absent. Aceste semne clinice se însoțesc de acidoză metabolică, hipoxie și C.D.I. (vezi și 3.8, pag. 833).

Presiunea sanguină se poate măsura prin: palpare, *flush*, sistem Doppler sau direct, prin cateter intraatrial.

I. **Cauzele șocului neonatal.** 1. *Asfixia în timpul travaliului.* Nou-născutul inițial palid prin vasoconstricție devine, în urma corectării acidozei, hipotensiv prin vasodilatație periferică. 2. *Hemoragia* neonatală se poate produce prin deslipire prematură de placentă, ruptura cordonului ombilical sau a unor vase placentare (inserția velamentoasă a cordonului ombilical, placenta praevia, transfuzie feto-fetală (în sarcina gemelară) sau feto-maternă, rupturi ale organelor abdominale (ficat, splină, în special în prezentația pelviană) și hemoragia intraventriculară la nou-născutul prematur; 3. *Detresa respiratorie idiopatică.*

II. **Tratamentul șocului neonatal.** După restabilirea ritmului cardiac și a unei respirații eficiente, în prezența semnelor clinice de șoc, se va cateteriza vena ombilicală și se vor transfuza 20 ml/kg/corp masă eritrocitară O Rh negativ. În condițiile în care sîngerarea continuă și semnele de șoc se mențin, cantitatea de sînge transfuzat poate fi crescută. Concomitent se administrează oxigen sub izoletă sau pe mască. Dacă șocul nu are drept cauză hemoragia, se poate utiliza plasmă, dextran, albumină 5% sau chiar soluții electrolitice (lactat Ringer, de exemplu) — în doză inițială de 10 ml/kg, care se poate repeta la nevoie. După ce perfuzia tisulară se ameliorează, acești nou-născuți dezvoltă o acidoză metabolică, care trebuie corectată cu bicarbonat de Na 4,2%. Hipoglicemia poate fi cauza primară a șocului sau poate fi asociată celorlalte cauze.

2.5. TRAUMATISMELE MECANICE LA NAȘTERE

Sub numele de leziuni traumatice obstetricale, sînt desemnate totalitatea traumatismelor mecanice și chimice (hipoxice), legate de actul nașterii. Adeseori este foarte dificil să se distingă efectele hipoxiei de cele datorite traumatismului mecanic la naștere; unele agravează pe celelalte și de multe ori ambele coexistă.

Frecvența leziunilor traumatice obstetricale este apreciată la 2 — 7 cazuri/1 000 nașteri.

Factorii responsabili sînt: macrosomia și disproporția cefalopelvină, prematuritatea, nașterile distocice, prelungite sau precipitate, prezentațiile anormale, asistența obstetricală deficitară.

2.5.1. LEZIUNILE PĂRȚILOR MOI

A. Eritemul și *eroziunile* părților moi (la nivelul prezentației, uneori legate de aplicație de forceps) sînt în general leziuni benigne, reversibile și necesită igienă riguroasă locală pentru evitarea suprainfecției.

B. Purpura localizată mai ales la față, gît, toarce, poate fi urmarea creșterii presiunii venoase și intratoracice în cursul prezentației pelviene sau în cazul circularelor de cordon foarte strînse. Evoluția este spontan favorabilă în 2 — 3 zile, în absența oricărui tratament. Se impune excluderea purpurelor trombocitopenice neonatale.

C. Echimozele întinse sînt rare, apar mai ales în nașterile traumatice și prezentațiile pelviene. Pot antrena anemie sau icter cu bilirubină liberă, necesitînd fototerapie. De obicei evoluția este spontan favorabilă, în absența oricărui tratament.

D. Adiponecroza subcutanată consecutivă unor naşteri traumatice, este rară. Se manifestă sub forma unor induraţii subcutanate nodulare, eventual confluente, la nivelul cărora tegumentele sînt roşii-violacee, de consistenţă cartilaginoasă şi aspect de coajă de portocală, putînd sugera un placard erizipelatos. Leziunile sînt localizate mai ales la nivelul proeminenţelor osoase. Evoluţia se poate face în puseuri, făcînd discutabilă etiologia traumatică. Uneori prin ramolire centrală, aceşti noduli dau naştere unor formaţiuni chistice ce pot fi confundate cu abcesele. Vindecarea se face cu *restitutio ad integrum* sau prin constituirea unor zone de atrofie cutanată, într-un interval de săptămîni sau luni. Tipul lezional histopatologic constă într-un granulom lipofagic cu reacţie „de corp străin". Nu este necesar vreun tratament.

2.5.2. LEZIUNILE CRANIENE ŞI CRANIOCEREBRALE

2.5.2.1. ENCEFALOPATIA TRAUMATICĂ OBSTETRICALĂ

Vezi punctul 2.11.13.1.

2.5.2.2. BOSA SEROSANGUINĂ

În forma sa cea mai bine cunoscută realizează aspectul cunoscut sub numele de *caput succedaneum*. Este vorba de o infiltraţie edematoasă şi hemoragică a tegumentelor şi ţesutului subcutanat de la nivelul scalpului, în zona prezentaţiei, situată deasupra periostului. Bosa serosanguină apare în cursul naşterilor laborioase ca urmare a diferenţei între presiunea atmosferică şi presiunea intrauterină realizînd un efect de aspiraţie a părţilor moi craniene la nivelul prezentaţiei şi determinînd prin aceasta edem şi extravazare sanguină. În prezentaţiile pelviene sau faciale, bosele serosanguine pot apărea la nivelul feţei, feselor. Bosa serosanguină craniană, realizează clinic o deformare a bolţii craniene, care proemină la nivelul prezentaţiei, are consistenţă moale şi depăşeşte liniile de sutură ale oaselor craniene, spre deosebire de cefalhematom. Tegumentele supraiacente pot fi echimotice sau de tip flictenular. În această ultimă eventualitate, asepsia locală riguroasă este obligatorie pentru evitarea suprainfecţiei.

Evoluţia este spontan favorabilă în decurs de cîteva zile. În cazuri excepţionale, sustracţia de sînge din spaţiul vascular poate antrena şoc hemoragic, necesitînd administrare de sînge, iar ulterior duce la hiperbilirubinemie.

2.5.2.3. CEFALHEMATOMUL

Reprezintă o colecţie hemoragică subperiostală localizată la nivelul unuia sau mai multor oase craniene, realizată ca urmare a ruperii unor vase de sînge subperiostale în cursul naşterilor traumatice. Punga sanguină este anatomic şi clinic bine delimitată la nivelul suturilor craniene. Frecvenţa apariţiei cefalhematomului este apreciată la 0,4 — 2,5% din nou-născuţii vii. În 25% din cazuri se asociază fracturi lineare ale oaselor bolţii craniene. Localizarea cea mai frecventă este parietală (uni- sau bilaterală).

Acumularea de sînge făcîndu-se lent, cefalhematomul poate deveni aparent după ore sau zile de la naştere. Tegumentele supraiacente sînt indemne. Consistenţa este fluctuentă, iar punga hematomului, care nu depăşeşte

niciodată linia de sutură, este bine delimitată periferic de o bordură proeminentă, realizată prin organizare fibroasă, ceea ce dă uneori o falsă impresie de înfundare a calotei.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu meningocelul sau encefalocelul (care prezintă pulsaţii, se accentuează cu plînsul nou-născutului, iar osul prezintă un defect vizibil radiologic).

Resorbţia hematomului are loc lent, într-un interval de 2 săptămîni pînă la 3 luni, în funcţie de volumul acestuia. Cu rare excepţii (şoc hemoragic, icter cu bilirubină liberă) nu sînt necesare măsuri terapeutice. Puncţionarea este contraindicată (risc de infecţie).

Fracturile de boltă (asociate uneori cu cefalohematomul), dacă sînt fracturi simple, lineare, fără înfundare, nu necesită tratament.

2.5.2.4. HEMORAGIA MASIVĂ SUBAPONEVROTICĂ

Hemoragia sub aponevroza epicraniană în ţesuturile areolare ale scalpului nou-născutului e mai puţin cunoscută, dar ea poate fi masivă şi rapidă, putînd fi o cauză importantă (deşi rară) de mortalitate neonatală. Se întîlneşte mai ales la cei născuţi cu *vacuum extractor*. Întrucît testele de coagulare au fost deficiente în aceste cazuri, boala poate fi considerată şi ca o formă rară de boală hemoragică a nou-născutului (J. A. Hutchison).

După naşterea cu „vacuum extractor" nou-născutul prezintă un proeminţat cap „artificial", ca un „coc". Acesta dispare lăsînd în loc un *caput succedaneum*, cu o arie circulară de echimoze. Hemoragia subaponevrotică produce mai tîrziu (2 — 48 ore) o tumefacţie a întregului scalp, care lasă godeu la palpare. Apar echimoze în regiunea frontală şi suboccipitală. În cazurile cele mai grave, hemoragia e prea rapidă pentru a lăsa timp pentru hemodiluţie, încît ea poate coexista cu un nivel înşelător de hemoglobină (nivel mare). Urmările pot fi anemia severă şi ulterior icterul. Tratamentul constă în transfuzii de sînge în cazurile grave, vit K_1 (2 — 5 mg) şi, pînă la normalizarea factorilor de coagulare (care survine la cîteva ore după administrarea vitaminei K), se recomandă perfuzie cu plasmă proaspătă îngheţată (10 ml/kg).

2.5.2.5. PARALIZIILE FACIALE

O paralizie facială la nou-născut poate fi consecinţa: unei agenezii nucleare (sindrom Möbius); unei leziuni centrale, în cursul unei hemoragii meningocerebrale. În ambele cazuri, paralizia este de tip „central" interesînd musculatura inferioară a hemifeţei contralaterale. Paralizia are caracter spastic.

În alte cazuri, este vorba de paralizii faciale periferice realizate prin traumatism al segmentului periferic al nervului (la nivelul găurii stilomastoidiene, sau ramurii mandibulare) prin compresie *in utero* sau în momentul expulsiei (realizată de promontoriul sacrat sau prin aplicaţie de forceps). În această eventualitate, paralizia este homolaterală, interesează întreaga faţă respectivă şi are caracter flasc.

Colţul gurii este coborît de partea afectată, şanţul naso-labial e şters (în repaus). Ochiul nu se poate închide complet *(lagoftalmie)* şi nici fruntea nu se poate încreţi de partea afectată. Cînd nou-născutul plînge, aceste modificări se accentuează (gura este trasă de partea sănătoasă).

Ochiul trebuie apărat de uscăciune (1 — 2 săptămîni, timp în care survine de obicei vindecarea spontană). Aceasta se poate face acoperind globii oculari sau cu „lacrimi sintetice" (picăturile de metil-celuloză, ce se administrează la 4 ore) .

De obicei tratamentul nu este necesar. Dacă însă după 7 — 10 zile de viață aspectul este staționar, devine necesar electrodiagnosticul. Cînd acesta arată un aspect de degenerare ca urmare a întreruperii anatomice a trunchiului nervos, tratamentul chirurgical se impune (decompresie, neuroplastie anastomoză cu perechea XI sau XII). Corticoterapia nu are valoare. Absența recuperării poate sugera lipsa congenitală a nucleului nervului craniofacial.

2.5.2.6. FRACTURILE OASELOR FEȚEI (mandibulă, oase nazale, maxilar)

Sînt posibile uneori după aplicații de forceps sau consecutiv manevrei Mauriceau în prezentațiile pelviene, la expulsia craniului. Reducerea și mobilizarea precoce sînt necesare. În absența tratamentului apar consolidări vicioase, anchiloze.

2.5.2.7. LEZIUNILE OCULARE

Sînt reprezentate de edeme sau echimoze palpebrale, hemoragii subconjunctivale, leziuni corneene, fracturi de orbită sau hemoragie intraoculară (ultimele realizate mai ales prin aplicație de forceps) ș. a. Măsurile terapeutice și prognosticul sînt variabile cu tipul lezional.

2.5.3. LEZIUNILE TRAUMATICE CERVICALE ȘI ALE CENTURII SCAPULARE

2.5.3.1. FRACTURA DE CLAVICULĂ

Dintre fracturile traumatice obstetricale, fractura de claviculă este cea mai frecventă, îmbrăcînd de cele mai multe ori aspectul de fractură incompletă („în lemn verde"). Este frecvent consecința unei expulzii laborioase a umerilor în prezentația craniană, alteori apare în prezentațiile pelviene, în cazul hiperextensiei membrelor.

Din punct de vedere clinic, fracturile „în lemn verde" sînt de obicei asimptomatice, devenind aparente după 7 — 10 zile, prin apariția unui calus exuberant la nivelul liniei de fractură. Fracturile complete se traduc prin diminuarea sau abolirea motricității spontane la brațul de aceeași parte, reflexul Moro asimetric, dispariția fosei supraclaviculare respective, edem al părților moi, crepitații și diformitate în zona liniei de fractură. Mobilizarea pasivă este dureroasă. Examenul radiologic permite afirmarea fracturii de claviculă și exclude o eventuală paralizie de plex brahial, al cărei tablou clinic este în parte similar.

Tratamentul constă în sedarea durerii, înfășurarea strînsă a brațului pe lîngă corp și manevrarea cu blîndețe a nou-născutului; imobilizarea umărului și brațului în aparat gipsat nu este necesară.

2.5.3.2. PARALIZIILE DE PLEX BRAHIAL

Cel mai des sînt consecința tracțiunilor laterale exercitate asupra capului și gîtului (în prezentațiile craniene, în efortul de degajare a umerilor) sau consecința tracțiunilor exercitate asupra umerilor (pentru degajarea capului în prezentațiile pelviene).

2.5.3.2.1. Paralizia de plex brahial superior (Erb-Duchènne)

Această paralizie este consecința lezării rădăcinilor nervoase exterioare cervicale C_5 și C_6. În repaus, poziția membrului afectat este caracteristică: umărul este coborît, brațul atîrnă flasc în abducție și rotație internă cu antebrațul în extensie în articulația cotului *(poziția de vîslaș)* și cu palma în pronație. Reflexul Moro este absent de partea afectată. Abducția brațului, rotația externă a antebrațului și supinația mîinii sînt abolite. Extensia antebrațului și mișcarea de apucare sînt păstrate.

Diagnosticul diferențial se face cu o pseudoparalizie dureroasă a brațului: luxația în articulația umărului epifizioliză humerală sau osteocondrită diseccantă din luesul congenital (pseudoparalizia Parrot).

Într-un număr de cazuri, paralizia de plex brahial superior se asociază cu paralizia de nerv frenic (homolateral).

În paralizia de plex brahial superior, tratamentul precoce constă în imobilizarea brațului afectat pentru perioade de 2 — 3 ore, alternînd cu perioade în care brațul este lăsat liber. Imobilizarea se face pretoracic prin abducția brațului, flexia la 90° a antebrațului pe lîngă corp, cu palma orientată în sus.

Punerea mușchilor paralizați în poziție de repaus se mai poate face imobilizînd brațul sugarului deasupra capului pe salteaua patului în poziție de abducție, rotație externă și supinație (cu antebrațul în flexie pe braț). Astfel se împiedică lezarea plexului cervical prin presiunea centurii scapulare, precum și prin întinderea rădăcinilor nervoase. Prin alternanța perioadelor de imobilizare se urmărește păstrarea mobilității articulare la brațul afectat. După 7—10 zile se va putea începe un program de mobilizare pasivă a brațului în scopul evitării retracțiilor musculaturii antagoniste (mobilizarea precoce nu este recomandată: risc de agravare a leziunilor nervoase).

Imobilizarea e necesară timp de 6 luni ziua și noaptea cu intermitență și uneori încă 6 luni numai pe timpul nopții.

2.5.3.2.2. Paralizia de nerv brahial inferior (de tip Klumpke)

Rezultă din afectarea rădăcinilor anterioare ale nervilor C_7 și C_8 și a primului nerv toracal de aceeași parte; este mult mai rară (2—3% din paraliziile brahiale), dar mult mai serioasă decît paralizia de plex brahial superior (în multe cazuri vindecarea completă nu se poate obține).

Paralizia interesează extremitatea distală a membrului superior (reflex de apucare absent de partea afectată). Mîna atîrnă inertă în poziție de flexie pe antebraț (mînă de focă) și nici o mișcare din articulația pumnului nu e posibilă. Mișcările cotului și umărului sînt păstrate. Poziția de repaus constă în abducția brațului, flexie și rotație internă a antebrațului, palma inertă. Paralizia de plex brahial inferior se asociază într-un număr de cazuri cu paralizia simpaticului cervical homolateral, tradusă prin ptoză, mioză și enoftalmie (sindrom Claude Bernard-Horner).

Rareori paralizia de plex brahial poate fi completă (superioară și inferioară).

Imobilizarea brațului în paralizia de plex brahial inferior se face în poziția de echilibru muscular (poziție neutră). Mîna și antebrațul se leagă de o atelă plată pe care palma este pusă în axul antebrațului (împiedicîndu-se flexia sa pe antebraț și contractarea degetelor).

Masajele, mișcările pasive se încep mai devreme decît în paraliziile de plex cervical superior.

Din punct de vedere evolutiv, dacă trunchiurile nervoase păstrează continuitatea anatomică, motilitatea spontană reapare progresiv, vindecarea completă obținîndu-se după un interval cuprins între cîteva săptămîni, pînă la 3—6 luni. Dacă filetele nervoase sînt anatomic întrerupte se poate anticipa o paralizie permanentă.

Dacă paralizia persistă fără ameliorare timp de 3—6 luni, din cauza lacerării fibrelor nervoase, neuroplastia oferă speranțe pentru o recuperare parțială.

În general, paralizia plexului brahial superior are un prognostic mai bun decît paralizia plexului brahial inferior.

2.5.3.3. PARALIZIA DE NERV FRENIC

Se asociază uneori paraliziei de plex brahial superior homolateral (rareori apare izolat). Se datorește traumatismului asupra nervilor 3, 4 și 5 cervicali realizat cel mai des de tracțiunea laterală și hiperextensia gîtului în prezentațiile pelviene.

Clinic se constată dispnee, cianoză (uneori în crize), respirații de tip toracal cu absența expansiunii peretelui abdominal în inspirație, eventual diminuarea murmurului vezicular de partea afectată și uneori țipăt slab.

Examenul radiologic evidențiază absența excursiilor respiratorii ale hemidiafragmului de partea afectată, deplasarea mediastinului contralateral (mișcarea paradoxală a diafragmului paralizat) și uneori zone de atelectazie bilateral.

Tratamentul constă în administrarea de oxigen, decubit lateral pe partea bolnavă, eventual (în caz de dispnee marcată) evitarea tranzitorie a alimentației orale și asigurarea nevoilor minime de calorii, apă și electroliți în perfuzie endovenoasă. Suprainfecția pulmonară face necesar tratamentul cu antibiotice. În cele mai multe cazuri vindecarea are loc între 6 săptămîni și cîteva luni după naștere. Dacă urmărirea clinico-biologică nu evidențiază nici o ameliorare, se poate lua în considerare intervenția chirurgicală, care constă în excizia unei părți a diafragmului afectat și refacerea apoi a continuității sale anatomice. Prin această operație cupola diafragmatică respectivă este coborîtă permițînd revenirea mediastinului în poziție normală. În absența tratamentului chirurgical, cazurile care nu au evoluție spontan favorabilă, decedează, de obicei, înaintea vîrstei de 3 luni.

2.5.3.4. LEZIUNILE MUȘCHIULUI STERNOCLEIDOMASTOIDIAN (torticolisul muscular)

Hiperextensia mușchiului sternocleidomastoidian în cursul nașterilor laborioase, poate antrena ruptura musculară parțială și constituirea unui hematom subfascial. Prin organizarea fibroasă ulterioară a hematomului, se constituie o cicatrice retractilă, cu scurtarea mușchiului și torticolis respectiv. Etiologia traumatică este totuși discutată (torticolisul muscular poate apărea și după nașteri prin operație cezariană), într-un număr de cazuri fiind probabil vorba de factori prenatali. Discutabilă este, de asemenea, existența unui hematom subfascial. Unii autori au găsit o zonă de necroză ischemică și alții socotesc „tumoreta" sternocleidomastoidiană ca o displazie (tulburare de creștere).

Imediat după naștere, dar de cele mai multe ori după un interval de 10—14 zile, în porțiunea centrală a mușchiului sternocleidomastoidian se poate palpa o formațiune nodulară, dură, imobilă cu diametrul de 1—2 cm.

Torticolisul devine evident încă din primele zile și se traduce prin lateroflexia capului de partea afectată, în timp ce bărbia este ridicată și orientată spre umărul opus. Încercarea de aducere a capului în poziția normală, nu reușește. Este vorba în această primă etapă, de un torticolis realizat prin contractură musculară și care retrocedează spontan într-un număr de cazuri. Hematomul subfascial dispare de obicei după 5—8 luni. Alteori, însă, torticolisul persistă, fiind de această dată consecința scurtării musculare. În acest caz, se constituie progresiv un aspect caracteristic, tradus prin plagiocefalie (fruntalul turtit de partea afectată, bombează controlateral în timp ce occipitalul dimpotrivă, bombează homolateral), ridicarea umărului și claviculei de partea afectată, asimetrie facială, scolioză cervico-dorsală cu concavitate orientată de partea bolnavă.

La naștere, torticolisul face necesară excluderea sindromului Klippel-Feil și Sprengel precum și a unor eventuale dislocări traumatice de vertebre cervicale.

La copilul mare, torticolisul muscular aduce în discuție alte cauze posibile de torticolis cum sînt: strabismul, tumorile medulare sau de fosă posterioară, infecții acute adenoidiene (sindromul Grisel), miozită osifiantă, intoxicații cu neuroleptice (Emetiral, Nozinan, Majeptyl ș.a.), sindroamele rigide din cadrul paraliziilor cerebrale, mielodisplazie cervicală, occipitalizare de atlas ș.a.

Tratamentul trebuie instituit precoce și constă în mobilizare progresivă a capului pînă la supercorecție, conform unui program zilnic susținut. În cursul somnului, sugarul este culcat pe partea afectată și imobilizat în această poziție. Dacă cu tratament conservator nu se obține corecția după vîrsta de 2 ani se poate face intervenție chirurgicală (elongare chirurgicală a mușchiului) cu imobilizare ulterioară în poziția de hipercorecție inițial, apoi mobilizare activă (pentru evitarea scoliozei coloanei vertebrale și a asimetriilor faciale).

2.5.4. TRAUMATISMELE COLOANEI VERTEBRALE

Sînt rare în prezent. Cînd apar, sînt consecința tracțiunilor longitudinale exercitate în cursul nașterilor, în prezentația pelviană (cu distocia umerilor). Poate fi vorba de veritabile secțiuni medulare prin fracturi sau dislocări vertebrale sau, mai frecvent, este vorba de hematomielie și edem medular. Localizarea cervicodorsală este cea mai frecventă.

Clinic se recunosc trei grade de severitate:

a) *Forme acute grave,* în care nou-născutul este șocat, prezintă de la naștere fenomene de insuficiență respiratorie, hipotermie, stare generală sever alterată, hipotonie. Evoluția este rapid fatală.

b) *Forme în care la naștere nou-născutul pare normal* dar în cîteva zile se constituie o paraplegie și depresie respiratorie, hipotonia musculaturii abdominale, glob vezical, areflexie și lipsa motilității spontane la membrele inferioare, constipație. Evoluția poate fi fatală prin insuficiență respiratorie.

c) *Forme parțial reversibile* care permit supraviețuirea cu sechele motorii interesînd în special membrele inferioare, atrofie și contracturi musculare, cu deformare osteoarticulară consecutivă, retenție de urină, infecții urinare recidivante, anestezie distală.

Diagnosticul diferențial face necesară considerarea entităților responsabile de hipotonie la nou-născut *(the floppy infant syndrome)* și în special amiotonia congenitală.

Tratamentul este simptomatic, rareori neurochirurgical (fracturi vertebrale).

2.5.5. LEZIUNILE ORGANELOR ABDOMINALE

2.5.5.1. LEZIUNILE HEPATICE

Cel mai frecvent este vorba de un hematom subcapsular (rareori veritabilă ruptură de ficat) asimptomatic în primele zile de viață s-au tradus prin semne nespecifice. În evoluție pot apărea: anemie, icter, tahipnee, tahicardie. Palparea hipocondrului drept poate evidenția o formațiune tumorală. Ruperea hematomului în cavitatea peritoneală este posibilă și antrenează stare de șoc, abdomen destins, dar cu „matitate deplasabilă". Examenul radioscopic al abdomenului „pe gol" și paracenteza confirmă un hemoperitoneu. Tratamentul constă în administrare de sînge și intervenție chirurgicală.

2.5.5.2. RUPTURA DE SPLINĂ

Este mai puțin frecventă ca ruptura de ficat și recunoaște în general aceleași cauze: macrosomie, eritroblastoză, sifilis congenital (friabilitate crescută hepatosplenică), prezentații pelviene ș.a. Clinic, se constată: anemie, prezența (uneori) a unei formațiuni tumorale în hipocondrul stîng și semne de hemoperitoneu. *Radiologic* se constată deplasarea fornixului gastric spre dreapta. *Tratamentul* constă în administrarea de sînge și splenectomie.

2.5.5.3. HEMORAGIA SUPRARENALĂ

Se traduce prin febră, tahipnee, cianoză, paloare și prezența unei formațiuni tumorale într-unul din flancuri (poate sugera o tumoare Wilms sau un neuroblastom). Semnele care sugerează o insuficiență suprarenală sînt: stare de colaps, convulsii (hipoglicemice), vărsături, diaree, deshidratare, distensie abdominală. Examenul radiologic evidențiază lărgirea spațiului retroperitoneal cu împingerea anterioară a stomacului. În evoluție apar calcificări suprarenaliene.

Tratamentul constă în administrare de sînge și, în caz de insuficiență suprarenală, corticoterapie și reechilibrare hidroelectrolitică parenterală. Decizia intervenției chirurgicale depinde de volumul și localizarea hemoragiei, eventual un hemoperitoneu.

2.5.6. LEZIUNILE MEMBRELOR

Rareori întîlnite în practică, fracturile de oase lungi sau dislocări epifizare se traduc clinic prin abolirea sau diminuarea motilității spontane la membrul afectat, reflexul Moro asimetric, tumefacție, diformitate, crepitații, durere (țipăt) la mobilizare. *Diagnosticul* se face clinic și radiologic. *Tratamentul* este ortopedic.

2.6. EXAMENUL CLINIC AL NOU-NĂSCUTULUI

Scopul primului examen al nou-născutului este:

— de a stabili prezența unor eventuale malformații congenitale;

— de a încadra nou-născutul în funcție de vîrsta lui gestațională: prematuritate, dismaturitate, postmaturitate;

— de a evidenția prezența unor modificări patologice care ar putea influența evoluția perinatală sau ulterioară a copilului.

O parte din modificările patologice ale nou-născutului se evidențiază cu ușurință, ele fiind semnalate chiar de obstetrician (hidrocefalie, despicătură de palat sau imperforație anală). Anomaliile vizibile produc tulburări funcționale serioase.

Este important de a se urmări susținut starea nou-născutului în primele 48 ore după naștere, anumite modificări normale sau patologice fiind specifice pentru fiecare interval în parte. Începînd cu evaluarea scorului Apgar la 1 minut și la 5 minute (care reprezintă evaluarea „instantanee" a stării cardiopulmonare și neurologice imediat după naștere și a capacității acestuia de adaptare la viața extrauterină), se continuă supravegherea nou-născutului în orele următoare, în care se poate instala o eventuală detresă respiratorie secundară pneumoniei cu membrană hialină. De asemenea, după 24 ore se pot instala icterul, cefalhematomul, sindromul hemoragic, crizele de apnee, convulsiile, ocluzia intestinală etc.

Spre deosebire de tehnica examinării clinice a copilului mai mare, „pe aparate și sisteme", examinarea nou-născutului și în special primul examen, are anumite particularități: prin observarea nou-născutului dezbrăcat, se obțin mai multe informații decît prin examinarea fiecărui organ în parte. Anumite gesturi specifice examinării de „rutină" sînt chiar inutile, cum ar fi percutarea toracelui.

Totdeauna nou-născutul va fi examinat dezbrăcat, plasat sub radiant. În lipsa acestuia, nu se va ține descoperit un interval mai mare de 1—2 minute (risc de hipotermie!).

Examenul nou-născutului (recomandat de M. L. Chiswick) se începe cu o observație generală: a) felul respirației; b) comportamentul neurologic; c) tegumente. Se continuă cu: bolta craniului, fața, toracele, abdomenul, regiunea inguinală și genitală, coloana vertebrală, membrele și se termină cu măsurători ale corpului (greutate, lungime, circumferință craniană, toracică, abdominală).

2.6.1. OBSERVAȚIA GENERALĂ

2.6.1.1. TIPUL RESPIRAȚIEI

Se va examina în perioadele de liniște ale nou-născutului. Se vor observa aripile nasului, se va asculta dacă există *stridor* inspirator sau geamăt expirator. Se vor urmări mișcările peretelui toracic (simetria mișcărilor, retracții intercostale, subcostale sau suprasternale). Numărul de respirații după primele 2—3 ore de viață trebuie să fie sub 60/minut (în repaus).

2.6.1.2. COMPORTAMENTUL NEUROLOGIC

Examenul neurologic la nou-născut va fi interpretat în funcție de starea de reactivitate a acestuia. Din acest punct de vedere au fost descrise de către Prechtl și Wolff cinci stadii de reactivitate (tabelul 2.19).

Tabelul 2.19

Perioadele de reactivitate ale nou-născutului la termen (după Prechtl și Wolff)

Stadiul	După Prechtl	Stadiul	După Wolff
1.	Somn profund: ochii închiși, respirație regulată, lipsa mișcărilor	1.	Același
2.	Somn activ: ochii închiși, respirație neregulată, mișcări mici	2	Același
3.	Treaz (alert) și liniștit: ochii deschiși, liniștit	3.	de trezire (nu este prezent la Prechtl)
4.	Treaz și activ: ochii deschiși, mișcări active, fără să plîngă	4.	Stadiul 3 Prechtl
5.	Plînge, țipă	5.	Stadiul 4 Prechtl
		6.	Stadiul 5 Prechtl

Tonusul, postura și mișcările spontane ale nou-născutului vor fi evaluate în stadiul III și IV de reactivitate. Răspunsul la stimulii externi este diferit în funcție de stadiul de reactivitate al nou-născutului (tabelul 2.20).

Cu toate aceste precizări, evaluarea neurologică a nou-născutului se face cu dificultate datorită următoarelor împrejurări:

— cînd nou-născutul este mic și intens afectat, starea de alertă, pasivă sau activă, nu se poate obține;

— cînd nu se poate evalua anamnestic vîrsta gestațională;

— modificările importante cardio-respiratorii și de nutriție pot influența starea neurologică a nou-născutului;

— în primele ore după naștere starea neurologică a nou-născutului poate fi influențată de factori materni (droguri, miastenie);

— la prematur, manifestările clinice ale unei stări septice pot fi asemănătoare cu cele de anoxie, diferențierea făcîndu-se numai pe baza datelor bacteriologice și a răspunsului la tratament;

— în starea neurologică a nou-născutului cu hipoxie se produc modificări rapide, urmărirea zilnică a evoluției acestor semne avînd importanță prognostică;

Tabelul 2.20

Răspunsul nou-născutului la stimulii externi în funcție de stadiul de reactivitate

Stimul	Somn profund	Somn activ	Treaz și liniștit
Atenția vizuală	—	—	+++
Auzul	+	++	+++
Reflexe			
Genunchi	++	—	++
Clonusul ahilian	++	—	++
Moro	++	—	++
De apucare palmar	—	+	++
De apucare plantar	—	+	++
Babinski	+	+	+

— monitorizarea, cateterizarea și conectarea nou-născutului la respirator fac, uneori, aproape imposibilă evaluarea stării neurologice a acestuia. De asemenea, în examinarea neurologică a n.n. se va ține seama de următoarele capcane de diagnostic (Chiswick):

— postura, tonusul muscular, mișcările spontane și prezența reflexelor pot fi influențate de vîrsta gestațională;

— în timpul examinării neurologice a n.n. se va asigura poziția mediană a capului, altfel se pot obține rezultate false;

— în condițiile în care nu se poate obține un semn neurologic după una sau două încercări se preferă incertitudinea, unui rezultat fals în urma unor insistențe prelungite;

— examenul neurologic efectuat după o criză convulsivă nu are valoare diagnostică.

Nou-născutul normal la termen, *așezat pe spate*, stă cu membrele parțial flectate, în vreme ce n.n. hipoton adoptă o poziție de broască a membrelor inferioare cu brațele întinse de-a lungul trunchiului.

În timpul desfășatului se va acorda o *mare atenție rezistenței musculare* la această manevră; n.n. hipoton nu oferă aproape nici o rezistență (se comportă ca o „păpușă de cîrpă").

Nou-născutul normal se opune acestei manevre, ceea ce nu trebuie să ducă la diagnosticul de hipertonie.

Se va observa *simetria* mișcărilor membrelor; în caz de asimetrie, cauza poate fi situată în afara sistemului nervos (de exemplu fractură sau osteomielită).

Se va acorda atenție comportamentului și țipătului n.n. (în prezent există o societate internațională — care își publică revista sa proprie — pentru studiul țipătului: primul care a acordat o atenție deosebită țipătului copilului a fost John Lind).

Dacă examenul nu s-a făcut în momente nefavorabile (înainte sau după alimentație) vor trezi suspiciunea unei anomalii următoarele:

— un n.n. care e letargic și nu țipă deloc în timpul examenului;

— un n.n. care țipă la fiecare manevră a examinatorului și care are un țipăt ascuțit.

Examenul neurologic la nou-născut nu decurge după „tipicul" de la vîrstele mai mari. Reflexele osteotendinoase pot fi absente în mod normal; poate exista clonus de scurtă durată (numai clonusul inepuizabil sau asimetric indică o anomalie). Deşi se pot obţine răspunsuri normale la nou-născuţii cu boli musculare, prezenţa unor reflexe tendinoase normale la membrele inferioare ale unui n.n. hipoton face improbabil diagnosticul de atrofie musculară spinală. Examenul reflexelor poate sprijini diagnosticul unei leziuni neurologice asimetrice (pus şi prin alte semne), precum şi nivelul unui mielomeningocel.

Producerea semnului Babinski este importantă în examenul adultului. Prezenţa lui la nou-născut nu are valoare patologică (dar nici absenţa lui nu are valoare fiziologică absolută!) Unii specialişti recomandă să se renunţe la producerea lui (M. L. Chiswick).

Sensibilitatea nu are rost să fie testată prin producerea unor senzaţii neplăcute pentru nou-născut (în afară de cazurile în care este necesară aprecierea nivelului unui mielomeningocel).

Reflexele arhaice sînt specifice nou-născutului; ele sînt tranzitorii, dispărînd după o secvenţă variabilă în primele 6 luni de viaţă. Dintre acestea cele mai importante sînt:

— *reflexul Moro:* la excitaţii diferite (tragerea bruscă a scutecului, de exemplu) are loc într-un prim timp extensia şi abducţia braţelor cu degetele răsfirate, ca într-un al doilea timp braţele să se apropie pe linia mediană într-o mişcare de îmbrăţişare, cu pumnii strînşi;

— *reflexul de agăţare:* atingerea palmelor sau plantelor cu degetul examinatorului determină flexia degetelor şi agăţare;

— *reflexul tonic cervical:* rotaţia laterală a capului n.n. de către examinator, determină flexia braţului occipital şi extensia cu rotaţie internă şi abducţie a braţului facial;

— *reflexul de aptitudine statică:* susţinînd n.n. dacă se pune în contact faţa dorsală a piciorului cu marginea mesei, acesta va aduce faţa plantară a piciorului pe masă şi va extinde piciorul;

— *reflexul de mers automat:* susţinînd n.n. în ortostatism pe o suprafaţă plană şi propulsîndu-l puţin anterior, acesta va păşi automat;

— *reflexul de propulsie a limbii* se obţine la introducerea unui corp solid în gura n.n. şi permite expulsarea acestuia;

— *reflexul punctelor cardinale:* atingerea tegumentelor peribucale antrenează devierea de acea parte a gurii, limbii şi capului şi mişcări de supt;

— *reflexul Babkin,* dacă degetele examinatorului comprimă palmele n.n. acesta răspunde prin flexia capului, deschiderea gurii şi protruzia limbii.

Retinoscopia nu dă informaţii la vîrsta nou-născutului (mai ales comparativ cu dificultatea examenului). Hemoragiile retiniene pot fi văzute la nou-născuţii normali şi edemul papilar nu este o trăsătură constantă a presiunii intracraniene crescute la nou-născut.

Nervii cranieni. Examenul tradiţional al fiecărui nerv cranian, cum se face în neurologia copilului mai mare sau adultului, nu este util la nou-născut, în afară de cazurile cînd este suspectată o anomalie a unui anumit nerv cranian (de exemplu, ptoza palpebrală sau paralizia facială). Mişcările oculare pot fi apreciate prin rotirea cu blîndeţe a capului n.n. dintr-o parte în alta, normal ochii trebuie să păstreze o poziţie constantă în spaţiu.

Reacţia pupilară la lumină, ce apare la 29—35 de săptămîni gestaţie, poate fi absentă în creşterea presiunii intracraniene.

Căile optice pot fi evaluate, prin capacitatea nou-născutului de a fixa şi urmări un obiect mişcător (de exemplu, o minge mică roşie, ţinută la o distanţă de 30 cm de ochi), care reprezintă un indicator util al funcţiei corticale (M. L. Chiswick).

Lipsa altor reflexe neonatale, ce se realizează pe calea nervilor cranieni indică mai degrabă o „depresie" cerebrală decît o anomalie a nervilor cranieni.

2.6.1.3. TEGUMENTELE

I. **Coloraţia.** A. *Paloarea.* În mod normal, n.n. normoponderal poate prezenta tegumente palid-rozate în timpul somnului. Prematurul şi nou-născutul la termen în stare de veghe pot prezenta paloare în următoarele împrejurări: anemie, hipovolemie, şoc neurologic (asfixie sau traumatism la naştere), acidoză (şi hipoxemie), hipotermie.

În aceste împrejurări se va controla temperatura incubatorului, tensiunea arterială, hemoglobina, hematocritul şi echilibrul acidobazic şi se va căuta o eventuală hemoragie (hemoragia intracraniană). Dacă paloarea este datorită anemiei hemoragice, se asociază tahicardie. Dacă anemia a fost produsă de hemoliză, se asociază icter şi hepatosplenomegalie.

B. *Roşeaţa.* În mod normal, nou-născutul poate prezenta această coloraţie în prima zi după naştere. În alte condiţii ea poate fi determinată de: supraîncălzirea incubatorului, hipervolemie plus hematocrit crescut, hiperoxemie.

C. *Cianoza.* Cianoza de tip periferic, la nivelul mîinilor şi picioarelor, este frecvent întîlnită la nou-născutul normal în primele ore după naştere. Cianoza de la nivelul mucoasei bucale şi cianoza periorală pot fi produse de: cardiopatii congenitale cianogene, crizele de apnee, bolile pulmonare sau extrapulmonare (membrană hialină, pneumotorax, hernie diafragmatică), persistenţa circulaţiei de tip fetal, sindromul de hiperconcentraţie sanguină, hemoragii cerebrale, modificări metabolice (hipoglicemie). Se recomandă efectuarea următoarelor explorări paraclinice: testul la hiperoxie, radiografia pulmonară, hematocritul Astrup, glicemie, eventual puncţie lombară.

D. *Culoarea palid-cianotică (grey)* poate fi determinată de: şoc + hipoxie (cel mai frecvent), cardiopatie congenitală, septicemie sau hemoragie intracraniană. În cazuri mai rare poate apărea în: pneumotorax, hematom subcapsular hepatic şi *grey-baby-syndrome* prin supradozare de cloramfenicol (excepţional).

E. *Icterul.* În funcţie de vîrsta de viaţă în care debutează icterul (evident clinic la valori ale bilirubinei > 5 mg%), etiologia poate fi următoarea:

1-a zi: — boala hemolitică a n.n. (Rh, ABO, alte incompatibilităţi).

A 2-a zi:
— boala hemolitică a nou-născutului.
— hemoliză prin defect eritrocitar (enzimopatie),
— infecţii,
— resorbţia hemoragiilor.

În a 3-a zi și a 4-a zi:
— icter fiziologic al nou-născutului,
— septicemie,
— defecte eritrocitare morfologice (sferocitoză) enzimatice (G-6-PD) și ale hemoglobinei (rar),
— resorbția hemoragiilor,
— sindromul Lucey-Driscoll.
Între a 5-a și a 7-a zi:
— defecte eritrocitare, Hb anormală,
— septicemie,
— inhibitori din laptele matern,
— galactozemie,
— hipotiroidism.
După o săptămînă de viață:
— deficit de alfa-1-antitripsină, hepatită cu celule gigante,
— atrezie biliară congenitală.

F. *Colorația verde a tegumentelor.* Impregnarea tegumentelor cu meconiu se întîlnește frecvent la nou-născutul cu virstă gestațională mai mare de 42 săptămini.

G. *Aspectul bronzat* al tegumentelor se întîlnește la nou-născutul cu bilirubină directă crescută care a fost expus la fototerapie.

H. **Vernixul** este prezent pe tegumentele n.n. mai mic de 40 săptămini de gestație, poate fi colorat cu meconiu.

III. **Edemele** la nou-născut pot fi întîlnite în următoarele împrejurări:
— la prematurul foarte mic,
— creșterea permeabilității capilare (prin leziuni date de hipoxie, frig),
— administrarea excesivă de lichide în perfuzie,
— *hidrops fetalis* în incompatibilitatea de Rh,
— sindrom Turner (la nivelul mîinilor, și picioarelor, sex feminin).

Scleredemul generalizat se întîlnește în stadiul avansat de hipoxie sau hipotermie. Scleredemul localizat se poate întîlni la locurile în care țesuturile au suferit un traumatism (forceps, noduli de indurație prin compresiune dată de greutatea corpului).

IV. **Descuamarea tegumentelor** se întîlnește în: dismaturitate, ichtioză congenitală, epidermoliză buloasă, stafilococie buloasă, pemfigoidă, sifilis congenital (palme și plante).

V. **Eritemul alergic al nou-născutului** *(eritema toxicum neonatorum).* Se caracterizează printr-o erupție micropapuloasă, eritematoasă, centrată de o microveziculă care se poate confunda cu o pustulă. La examenul microscopic al conținutului acestor vezicule se găsesc un număr crescut de eozinofile. Această erupție este foarte frecvent întîlnită, este localizată, mai ales pe torace și abdomen, și este, de fapt, o urticarie neonatală tranzitorie.

VI. **Nevii.** Pot fi vasculari, pigmentari sau sebacei.

Hemangiomul capilar plan (naevus flammeus) este frecvent întîlnit, localizat la nivelul tegumentelor pleoapelor, la baza nasului și ceafă. Acest desen vascular pălește și dispare complet după cîteva luni.

Hemangiomul vascular proeminent poate fi prezent la naștere. El continuă să crească cîteva luni pentru ca apoi, să regreseze spontan după virsta de 1—2 ani.

Hemangioamele cavernoase nu au o evoluție spontană spre resorbție și se pot complica cu tromboze, coagulopatie de consum și ulcerație.

Nevii pigmentari, frecvent acoperiți cu păr, sînt situați pe spate și în regiunea fesieră. Ca o variantă a acestora, este o zonă de colorație albăstruie a tegumentelor, *pata mongoloidă,* specifică raselor hiperpigmentate.

VII. **Aplazia cutanată.** Se întîlnește frecvent în pielea capului sub forma unei zone ulcerate, eritematoase, neacoperită cu păr și fără semne inflamatorii.

VIII. **Veziculele:** a) Miliaria cristalina: b) Herpes; c) Varicelă; d) *Incontinentia pigmenti* și *urticaria pigmentosa.*

IX. **Modificări ale unghiilor.** Unghiile sînt prezente la degetele mîinilor și picioarelor, chiar la prematurii foarte mici. Absența lor sau o hipoplazie accentuată se însoțesc de anumite forme de displazie ectodermală sau în urma administrării de fenitoin la mamă în timpul sarcinii.

2.6.2. EXAMINAREA CAPULUI ȘI A GÎTULUI

2.6.2.1. CRANIUL MARE

La n.n. cu distrofie intrauterină craniul este „aparent" mare, dar măsurîndu-l are un diametru sub 50 percentile. Craniul poate fi mare în următoarele împrejurări: hidrocefalie, hidranencefalie, familial, macroencefalie asociată cu retard psihic (rar).

2.6.2.2. CRANIUL MIC

La n.n. din mamă diabetică craniul este „aparent mic", dar circumferința lui este în limite normale. Microcefalia poate fi familială și nu este însoțită de retard psihic. Microcefalia poate fi secundară următoarelor anomalii: distrofie intrauterină, boala cu incluzii citomegalice, toxoplasmoză, anomalii cromosomale.

2.6.2.3. DEFORMĂRI ALE CRANIULUI

Bosa serosanguină *(Caput succedaneum).* Reprezintă un edem hemoragic al țesuturilor scalpului, de obicei situat în zona occipitală, fără a respecta limita suturilor. Resorbția se face rapid.

Cefalhematomul este o tumefacție fluctuentă dată de hemoragia subperiostală, bine definită de sutura oaselor craniului, care se formează în prima zi după naștere. Atunci cînd este foarte voluminos, se poate însoți de anemie severă care să necesite transfuzie. Cefalhematomul poate persista cîteva luni avînd uneori tendința la calcificare.

Fontanela largă. Fontanela anterioară poate fi foarte largă chiar la n.n. normali la termen. Fontanela posterioară, de obicei nu este deschisă. La n.n. cu distrofie intrauterină, fontanela anterioară poate fi foarte largă și sutura sagitală dehiscentă. Atunci cînd ambele fontanele sînt foarte largi se pune problema unui hipertiroidism congenital, rubeolă congenitală sau o anomalie cromosomală.

11.967

Fontanela sub tensiune. Se poate întîlni în următoarele împrejurări: meningită, hemoragie cerebrală, edem cerebral, hidrocefalie, insuficiență cardiacă.

2.6.2.4. TUMEFACȚIILE GÎTULUI

Pot fi situate lateral sau central.

Tumefacția centrală poate fi determinată de: guşa congenitală, tratamentul matern antitiroidian, tratamentul matern cu ioduri, carența maternă de iod și defecte congenitale ale metabolismului tiroxinei.

Tumefacția laterală pot fi date de: hemangiom, limfangiom *(cystic hygroma)*, hematom sternocleidomastoidian prin ruptură musculară și de chisturi branhiale (în zona superioară).

2.6.2.5. OCHII

Uneori examinarea lor se face cu dificultate datorită edemului palpebral secundar administrării nitratului de argint.

A. *Opacitatea corneei.* Se poate întîlni în: ruperea membranei Descemet secundar aplicării defectuoase a forcepsului, glaucom congenital, rubeolă congenitală.

B. *Cataracta congenitală* poate fi întîlnită în boala ereditară familială (transmitere dominantă), rubeola congenitală și în galactozemie (apare mai tîrziu).

C. *Hemoragia conjunctivală.* Este frecvent întîlnită; se asociază unui travaliu prelungit sau distocic și se însoțește frecvent cu hemoragia retiniană. În majoritatea cazurilor, atît hemoragia retiniană cît și cea subconjunctivală se resorb spontan, fără efecte secundare.

2.6.2.6. URECHILE ȘI NASUL

La naștere conductul auditiv extern poate fi umplut cu vernix. Se pot întîlni anomalii ale formei și ale poziției urechii. Implantările joase sînt, adesea, asociate cu anomalii cromosomale și renale.

Nasul. Se va controla permeabilitatea canalelor nazale prin închiderea gurii nou-născutului, în scopul depistării precoce a unei atrezii choanale membranoase sau osoase (urgență chirurgicală!).

2.6.3. EXAMENUL APARATULUI RESPIRATOR

Respirația periodică este specifică perioadei neonatale, acest lucru fiind mai evident la prematur. În timpul plînsului, prematurul poate prezenta retracție toracică; dacă aceasta nu se însoțește de geamăt, aspectul este normal. În general, la nou-născutul bine colorat și fără detresă respiratorie, percutarea toracelui nu este necesară. Dacă totuși se face, percuția va fi ușoară, avînd grijă să poziționăm gîtul și capul pe linia mediană.

Respirațiile fiind superficiale, murmurul vezicular se ascultă cu dificultate; pentru edificare, se așteaptă o inspirație profundă. În prima zi de viață auscultarea unor raluri crepitante reprezintă un aspect normal.

Apneea reprezintă întreruperea respirației pentru o perioadă mai lungă de 15—20 sec. Se poate întîlni în următoarele situații: boli pulmonare (membrană hialină, pneumonie cu streptococ B, septicemie/meningită, hipoglicemie, hemoragie cerebrală, supraîncălzirea incubatorului, prematuritatea, boli cardiace, convulsii și deprimarea respiratorie prin droguri și aspirație. În scopul stabilirii diagnosticului în apnee se vor controla: temperatura nou-născutului și a incubatorului, T.A., Ht, glicemia, radiografia pulmonară, Astrup, hemocultura, urocultura și puncția lombară. Frecvent, la prematur, o criză de apnee precede eliminarea unui scaun, fiind declanșată de efortul de scremăt. Administrarea unui supozitor în aceste împrejurări poate preveni apariția crizei.

Prematurii mai mici de 32 de săptămîni sînt cel mai frecvent predispuși să facă crize de apnee prin imaturitatea centrului respirator.

Dispneea. Această modificare ne atrage atenția asupra aparatului respirator cu toate că se poate datora unei multitudini de alte cauze (tabelul 2.21).

Tahipneea (ritmul respirator > 60/minut). Se poate asocia cu detresa respiratorie sau poate fi autonomă.

Tahipneea fără detresă respiratorie se poate întîlni în: acidoza metabolică, tahipneea tranzitorie a nou-născutului (întîrziere în resorbția lichidului amniotic, cardiopatii congenitale ca un semn precoce al insuficienței cardiace, anemie, hematocrit crescut, temperatura crescută în incubator și iritație la nivelul S.N.C. (meningită, hemoragie).

Stridorul. Stridorul poate fi intermitent și/sau inspirator; de obicei benign. Stridorul continuu se datorește unor leziuni organice și necesită investigații suplimentare (tabelul 2.22).

2.6.4. EXAMENUL APARATULUI CARDIOVASCULAR

Aria cardiacă se stabilește cu dificultate la nou-născut atît clinic cît și radiologic, datorită marii variabilități din această perioadă. Imediat după naștere numărul bătăilor inimii variază între 100—200/minut, stabilizîndu-se după cîteva ore la 120—140/minut. Ritmul cardiac este constant, aritmia fiind anormală. *Asurzirea* zgomotelor cardiace se poate întîlni în următoarele boli: pneumotorax, pneumomediastin și insuficiență cardiacă.

Sufluri cardiace. Prezența unui suflu în prima zi este benignă *(ductus arteriosus* permeabil). Prezența unui suflu în zilele următoare nașterii necesită investigații suplimentare; frecvent este benign. Absența suflului imediat după naștere nu exclude o cardiopatie congenitală. Cu cît este mai accentuat un suflu cu atît este mai semnificativ. Pentru orientarea diagnosticului de leziune, localizarea suflului nu este semnificativă.

Prematurul care prezintă o afecțiune pulmonară urmată de apariția unui suflu are canalul arterial permeabil (suflul este numai sistolic).

Bradicardia. AV <100/minut poate fi normală la unii nou-născuți spre sfîrșitul perioadei neonatale.

De obicei, bradicardia se asociază cu: crize prelungite de apnee și hipoxie, bloc congenital asociat cu malformații cardiace, sau cu hipocalcemie severă, bloc dobîndit cu răspuns favorabil la perfuzie cu calciu.

Tabelul 2.21

Etiologia dispneei la nou-născut

A. Aparatul respirator:

1. *Boli pulmonare primare*

detresă respiratorie idiopatică
pneumonie
hemoragia pulmonară
boală pulmonară cronică
chisturi pulmonare congenitale
atelectazie

2. *Obstrucții ale căilor aeriene*

atrezie choanală, laringiană
sindrom de aspirație (meconiu, sînge, lapte)
macroglosie, sindrom Pierre-Robin
emfizem congenital lobar

3. *Compresiune extrapulmonară*

hernie diafragmatică
pneumotorax, pneumomediastin
tumoare mediastinală
inel vascular
dilatare congenitală a limfaticelor pulmonare

B. Boli ale sistemului nervos central

infecții
hemoragii
droguri
anomalii
paralizie de nerv frenic

C. Boli cardiovasculare și sanguine

cardiopatii congenitale
anemie
sindromul de hiperconcentrație

D. Distensie abdominală

eritroblastoză fetală
uropatie obstructivă

E. Metabolica

acidoză secundară infecției, șoc prin răcire etc.

Tabelul 2.22

Etiologia stridorului la nou-născut

1. *Laringian*

membrană laringiană
stenoză laringiană
paralizia corzilor vocale
chist laringian
tumoare laringiană (hemangiom, papilom)
edem laringian

2. *Traheal*

stenoză traheală (hipoplazie)
compresie traheală prin inel vascular, vase aberante
gușă tiroidiană, tumoare mediastinală
stenoză subglotică secundară intubației

Tahicardia. O creștere moderată a frecvenței cardiace (pînă la 200/minut) se poate întîlni în condiții de supraîncălzire sau febră și în timpul țipatului.

Zgomotele cordului ausultabile în dreapta. Se pot întîlni în: dextrocardie adevărată, pneumotorax, hernie diafragmatică și atelectazie extinsă a plmonului drept (mai rar).

Atunci cînd dextrocardia nu este asociată cu *situs inversus* al organelor abdominale, asocierea cu malformațiile intracardiace este mai frecventă.

Cordul mare la examenul radiologic. În prezența altor semne clinice cardiace patologice se poate întîlni în: insuficiența cardiacă, miocardită, pericardită, fibroclastoză endocardică, hipoglicemie, glicogenoză și alte boli rare (rabdomiom, coronară stîngă aberantă).

2.6.5. EXAMENUL ABDOMENULUI

Artera ombilicală unică. Anomalia se întîlnește cu o frecvență de 1%. Este mai des întîlnită la gemeni. În aceste împrejurări se vor căuta alte malformații posibile, asocierea cu acestea nefiind, însă, obligatorie (vezi vol. 2, pag. 184).

A. *Diastazis recti* ai peretelui abdominal reprezintă un aspect normal. Undele peristaltice vizibile se pot datori unor obstrucții intestinale, dar ele pot fi întîlnite și la nou-născutul normal imediat după naștere. Palparea abdomenului se face cu ușurință dacă nou-născutul nu plînge. Marginea inferioară a ficatului se palpează la 2 cm sub rebord, cu oarecare dificultate datorită consistenței scăzute și rotunjimii organului. Polul inferior al splinei se poate, de asemenea, palpa la nou-născutul normal. Vezica urinară se palpează, atunci cînd este plină, la 1—4 cm deasupra simfizei (vezi vol. 2, pag. 184—185).

B. *Vărsăturile.* Vărsăturile ocazionale sînt frecvent întîlnite în primele 24 de ore după naștere. Atunci cînd conținutul vărsăturii este bilos (și n.n. nu este intens icteric) este foarte probabil vorba de o ocluzie intestinală. Vărsăturile de etiologie chirurgicală, însoțite de distensia abdominală se datoresc unor ocluzii intestinale și necesită explorări radiologice (vezi vol. 2, pag. 216: punctele 1.1.2.5., 1.2, 2, 2.1, 2.1.1., 2.1.2; pag. 218: punctele 2.5, 3, 4, 4.1, 4.1.2, 4.1.3, 4.1.4; pag. 220, punctele : 4.2.).

C. *Etiologia scaunelor diareice la nou-născut,* vezi vol. 2, pag. 509, 226—227 (tabelul 2.10, pag. 236: tabelul 2.18, pag. 240 și 248: tabelul 2.2.2.

D. *Distensia abdominală.* Deși distensia abdominală se poate datori frecvent unei obstrucții în regiunea inferioară a intestinului, ea se poate întîlni și în următoarele împrejurări (în special la n.n. prematur):

Distensie abdominală prin cantitate crescută de aer: septicemie/meningită, enterocolită ulceronecrotică, ulcus prin hipoxie, perforația unui viscer și aer înghițit în timpul tratamentului cu CPAP.

Distensia abdominală dată de organele abdominale: a) hepatomegalie; hematom subcapsular, TORCH sindrom; insuficiență cardiacă; b) rinichi: hidronefroză, rinichi polichistic, nefroblastom; c) suprarenale: hematom, neuroblastom; d) splină : toxoplasmoză.

E. *Ascita* (vezi vol. 2, pag. 472 și 507): *hidrops fetalis*, alfa-talasemie, sifilis congenital, uropatie obstructivă, nefroză congenitală și peritonită (meconială).

F. *Hemoperitoneul* se manifestă clinic prin distensie abdominală însoțită de coloratia albăstruie a peretelui acestuia. Același aspect se poate întîlni în obstrucția venei cave inferioare. Hemoragia abdominală se poate datori perforației unui organ abdominal (stomac), hemoragie subcapsulară a ficatului și EUN.

G. *Defecte ale peretelui abdominal:* a) *Omfalocelul* (vezi vol. 2, pag. 184 și 476), pătrunderea conținutului abdominal în cordonul ombilical.

b) *Gastroschizis* (vezi vol. 2, pag. 182, 184 și 476) exteriorizarea organelor abdominale printr-un defect la peretele paraombilical.

c) *Absența musculaturii abdominale*, se asociază cu malformații renale (vezi vol. 2, pag. 182 și pag. 332).

H. *La nivelul plăgii ombilicale* se pot întîlni: țesut de granulație, infecție stafilococică, persistența canalului omfalo-mezenteric (comunicare cu intestinul) și persistența uracei (comunicare cu vezica).

I. *Întîrziere în eliminarea primului scaun meconial.* Majoritatea nou-născuților elimină primul scaun meconial în primele 24 de ore după naștere. Nou-născutul cu distrofie intrauterină prezintă o întîrziere în eliminarea meconiului. Întîrzierea eliminării meconiului peste 36—48 ore, la n.n. la termen, poate fi secundară următoarelor afecțiuni: atrezie sau obstrucție intestinală, megacolon congenital, fibroză chistică de pancreas și hipermagneziemie.

La prematur este posibilă o întîrziere mai mare în eliminarea meconiului datorită alimentării mai tradive sau unui ileus parțial prin hipoxie sau infecție.

J. *Întîrzierea primei micțiuni.* Prima micțiune se produce în 90% din cazuri în primele 24 de ore după naștere. Întîrzierea primei micțiuni peste 48 de ore se poate datori următoarelor cauze: aport insuficient de lichide, agenezie renală bilaterală, obstrucție uretrală (vezică sub tensiune) și necroză renală secundară șocului sau hipoxiei.

2.6.6. EXAMENUL ORGANELOR GENITALE

A. *Sexul masculin.* Fimoza este fiziologică la nou-născut. De asemenea, se palpează frecvent testiculul în canalul inguinal și hidrocel uni- sau bilateral (vezi vol. 3, 2.6.11, pag. 485 și 2.6.2.2., pag. 491).

B. *Sexul feminin.* Labiile mici apar relativ mai dezvoltate la nou-născut. Se întîlnește, frecvent, o secreție vaginală mucoasă, albicioasă sau sanguinolentă secundară hiperestrogeniei transplacentare (vezi vol. 3, 2.6.1.2., pag. 488 și 2.6.2.1., pag. 489).

În prezentația pelviană, atît la sexul masculin, cît și feminin, se produc frecvent, în zona organelor genitale externe, edeme și echimoze (uneori cu bule hemoragice).

C. *Dificultăți în stabilirea sexului la naștere.* Cel mai frecvent se pune problema diferențierii sexuale între un făt de sex feminin cu hiperplazie congenitală de suprarenală, cu hipertrofie clitoridiană

și cu fuziune mediană a labiilor, și un făt de sex masculin cu hipospadias perineal și criptorhidie.

În această împrejurare se recomandă efectuarea imediată a următoarelor investigații: frotiu bucal pentru cromatină sexuală (după ziua a 3-a), determinarea de 17-cetosteroizi și pregnantriol, din urina recoltată în 24 de ore, Astrup și electroliți, radiografie: uretrovaginogramă, pielografie i.v. și cariotip.

Se vor urmări în scopul prevenirii complicațiilor legate de insuficiența adrenosuprarenală: pierderile de săruri, deshidratarea și staționarea în greutate.

În 90% din cazuri, nou-născutul este de sex feminin cu hiperplazie congenitală de suprarenală, mai ales dacă există antecedente în acest sens, sau decese fetale neexplicabile la nașterile anterioare.

În 10% din cazuri, diagnosticul poate fi: alte forme de pseudohermafroditism feminin, hermafroditism adevărat, băiat cu hipospadias, uretră perineală și scrot bifid în lipsa testiculelor.

2.6.7. SIMPTOME NESPECIFICE

Dintre acestea amintim: a) nou-născutul care se alimentează cu dificultate; b) nou-născutul care „nu arată bine", c) deteriorarea bruscă a stării generale (tabelul 2.23).

În aceste împrejurări se vor avea în vedere următoarele afecțiuni: metabolice (hipoglicemie, hipocalcemie etc.), infecții și hemoragie la nivelul SNC sau malformații (vezi tabelul 2.23).

Se recomandă efectuarea următoarelor investigații: se va controla mama pentru diabet, ingestie de droguri etc.; a) hemoleucogramă, hematocrit; b) glicemie, calcemie; c) hemocultură, urocultură, culturi de LCR; d) electroliți; e) PL pentru infecție sau hemoragii; f) *screening* pentru aminoacidemii și eventual puncție subdurală.

Tabelul 2.23

Deteriorarea bruscă a stării generale la nou-născut

La nou-născutul cu ventilație asistată
ventilație necorespunzătoare; înfundarea tubului, deplasarea lui,
deconectarea de la ventilator; pneumotorax
hemoragie cerebrală (ventriculară)
septicemie; meningită
La nou-născutul care respiră spontan
infecție
hemoragie importantă
cardiopatie congenitală
enterocolita ulcero-nevrotică

2.6.8. COLOANA VERTEBRALĂ

Se va examina atent pentru a descoperi un eventual meningo-mielocel. *Spina bifida oculta* este un defect de fuziune a coloanei vertebrale fără *protruzia* conținutului intraspinal la suprafață. Sediul frecvent: vertebra

L_5 și S_1. Pielea de deasupra poate avea un smoc de păr sau o masă de țesut gras. De cele mai multe ori *spina bifida occulta* nu are importanță clinică. Într-o foarte mică proporție de cazuri se însoțește de tulburări motorii sau senzitive ale membrelor inferioare (uni- sau bilateral), ulcere trofice, *pescavus*, tulburări ale funcției vezicii urinare.

Diastematomielia e o formă de spină bifidă ocultă (în regiunea lombară de obicei) în care un spicul osos sau un sept fibros pe linia mediană împarte coloana vertebrală în două compartimente trecînd prin măduva spinării (împiedică ascensiunea normală a măduvei în canalul vertebral în timpul creșterii) și duce la tulburări neurologice ale membrelor inferioare (paralizie flască) și ale sfincterului anal și vezical (vezică neurogenă). Diagnosticul se face prin radiografie (spicul osos în canalul spinal) sau mielografie.

O gropiță de cîțiva milimetri adîncime în regiunea sacrococcigiană e normală; prin tracțiunea pielii dimprejur se poate vedea fundul gropiței, care e închis.

O gropiță deasupra vertebrei S_2 (localizată de obicei occipital sau lombar) poate fi un sinus dermal congenital; în fundul său se inseră un tract fibros dermic ce se prelungește pînă la *dura mater*. Această breșă osteodurală permite trecerea germenilor de pe piele în LCR, producînd meningite purulente „cu repetiție" (de obicei cu b. coli).

Sinusul dermal trebuie extirpat chirurgical.

2.6.9. EXAMENUL MEMBRELOR

Se va căuta piciorul *varus* și *valgus* și *varus equin* care necesită corecție ortopedică începînd din perioada neonatală.

Membrele inferioare vor fi examinate pentru luxația congenitală de șold. Abducția externă a coapsei flectate e limitată. Un clic poate fi palpat cînd capul femural este deplasat înapoia marginii posterioare a cavității cotiloide sau este împins la loc (anterior) în cavitatea cotiloidă (manevra Ortolani).

2.7. ÎNGRIJIREA NOU-NĂSCUTULUI NORMAL

2.7.1. ÎN MATERNITATE

În secția de nou-născuți normali se admit nou-născuții cu greutate între 2 500 și 4 000 g și cu vîrsta gestațională între 37 și 41 de săptămîni, fără semne clinice de boală și rezultați din sarcini și nașteri care au avut o evoluție fiziologică. Saloanele de nou-născuți normali se vor plasa în secțiile de obstetrică în apropierea saloanelor de mame. Nou-născuții vor fi puși în paturi pentru care se va aloca o suprafață de cel puțin 2 m^2, iar distanța dintre ele va fi de 60 cm.

Este recomandabil ca în primele 24 de ore nou-născuții să fie plasați într-un salon de tranziție („salon de 6 ore") de supraveghere specială, sau în lipsa acestuia, să fie în permanență urmăriți de către surori bine instruite pentru a sesiza cel mai mic semn de boală și capabile să asigure asistența de urgență pînă la venirea medicului (aspirația secrețiilor, ventilație artificială cu mască etc.). În încadrarea cu personal a secției de nou-născuți normali se recomandă cel puțin o soră pentru 6 paturi. De asemenea în cadrul secției de nou-născuți normali trebuie să existe sectoare separate în care se plasează cei născuți prin operație cezariană, născuți la domiciliu și cei cu potențial septic (membrane rupte peste 24 de ore). De asemenea, în orice secție de nou-născuți vor fi disponibile: un salon de izolare și un salon „tampon" necesar acțiunilor de igienizare periodică a serviciului.

Nou-născuții se examinează rapid în sala de nașteri urmînd ca un examen complet să se efectueze la primirea în serviciu (vezi examinarea nou-născutului), (vezi punctele 2.6. pînă la 2.6.9).

La baza tuturor tehnicilor de îngrijire ale nou-născutului în maternitate stă principiul prevenirii infecțiilor intraspitalicești care constă în spălarea mîinilor la intrarea în salon, înainte și după fiecare copil examinat (vezi prevenirea infecțiilor în secția de n.n. punctele 2.11.7.4., pag. 362 și vol. 5: capit. 11, pag. 633—644).

La internarea în secție se va nota: greutatea, lungimea, perimetrul cranian, perimetrul toracic care se vor compara cu datele corespunzătoare vîrstei gestaționale în vederea încadrării corecte a nou-născutului și anticipării unei eventuale patologii legate de dismaturitate sau macrosomie. În continuare, greutatea n.n. va fi monitorizată zilnic în condiții standard, înainte de alimentație.

- La intrarea în secția de nou-născuți se va controla *temperatura rectală* în scopul evaluării adaptării termice și a evidențierii unei eventuale imperforații anale.

Se va urmări *eliminarea primului scaun meconial* (normal pînă la 36 de ore de la naștere) și a *primei micțiuni* normal pînă la 48 de ore de la naștere).

- *Spălarea nou-născutului* imediat după naștere nu este necesară; ea va fi totdeauna amînată în condițiile unei tendințe la instabilitate termică; dacă în serviciu nu sînt frecvente infecțiile stafilococice ale tegumentelor, spălarea nou-născutului se poate face cu apă de la robinet (atențiune, se va controla temperatura apei existînd pericol de arsură).

- *Îngrijirea cordonului ombilical*; imediat după naștere acesta se pensează, se ligaturează și se secționează la o distanță de 1,5—2 cm de baza de implantare abdominală; aplicarea unor substanțe antiseptice la acest nivel, în scopul prevenirii unei infecții cu punct de plecare ombilical, nu este necesară; bontul ombilical se va pansa de 2 ori pe zi cu alcool 70%, în care condiții se va mumifica și detașa în 7—10 zile de la naștere (la prematuri și la cei la care s-au cateterizat vasele ombilicale, detașarea bontului ombilicat se face mai tradiv); persistența unei secreții ombilicale după acest interval se datorește unui granulom rezidual la nivelul cicatricei — se recomandă atingerea zonei respective cu un creion de nitrat de argint timp de 1 minut, la 2 zile interval.

- *Profilaxia oftalmiei gonococice* se face imediat după naștere prin instilarea în sacul conjunctival a unei soluții de nitrat de argint 1%; aplicarea corectă a acestei metode determină eradicarea oftalmiei gonococice. Atunci cînd nitratul de argint este vechi sau atunci cînd se spală ochii cu o soluție de ser fiziologic (în scopul prevenirii apariției conjunctivitei chimice secundare) se produce un precipitat de clorură de argint care pătează în brun tegumentele pleoapelor.

• *Profilaxia sindromului hemoragic al nou-născutului* vezi pag. 229.

• *Alimentația nou-născutului*, vezi cap. 2.8 pag. 224 și vol. 2, pag. 64—78.

• *Testul Guthrie*, folosit în scopul evidențierii fenilcetonuriei se execută prin recoltarea pe hîrtie de filtru a unei picături de sînge obținută prin înțeparea tegumentelor la nivelul călciiului (se vor respecta riguros măsurile de antisepsie, aceste recoltări fiind, inadmisibil de frecvent, implicate în producerea osteomielitei la nou-născut). Rezultatul pozitiv corespunde unei hiperfenilalaninemii mai mare de 4 mg/100 ml. Testul dă rezultate false atunci cînd se fac următoarele 2 erori de recoltare: prea precoce, înainte de administrarea unei cantități suficiente de lapte (se recomandă recoltarea în ziua externării din maternitate, la 4—5 zile după naștere), sau în cursul unui tratament cu antibiotice care pot inhiba creșterea bacilului subtilis.

• În cursul internării în maternitate se *administrează intramuscular, în ziua a 3-a de la naștere, 200 000 u.i. vitamina D_3 sau D_2* în scopul profilaxiei rahitismului.

• *Vaccinarea BCG.* Vaccinul BCG pentru inoculare intradermică este preparat din culturi vii ale bacilului Calmete-Guérin suspendate într-o soluție de glutamat de sodiu. Se vor vaccina toți nou-născuții începînd cu vîrsta de 4 zile și cu greutate de 2 500 g în absența unor infecții acute sau dermatologice. Fiola de vaccin BCG conține o pulbere albă care nu trebuie să adere la pereți și care este echivalentul a 2 mg masă bacteriană. Prin suspendarea în soluție Souton diluată (se va barbota conținutul fiolei de 2—3 ori) se obține o suspensie incoloră, omogenă și ușor opalescentă. Vaccinul astfel resuspendat se va feri de lumină și va fi folosit în următoarele 30 de minute, pentru a se evita riscul unei contaminări accidentale și scăderea numărului de bacili vii.

Injectarea se va efectua cu o seringă de 1 ml și ac intradermic în 1/3 medie, postero-externă a brațului stîng, prin introducerea, strict intradermică, a unei cantități de 0,1 ml vaccin. Se obține o papulă (care se măsoară imediat cu un centimetru) cu un diametru de 6—8 mm. Papula dispare în cîteva minute în locul ei formîndu-se, după un interval de 2—5 săptămîni, un nodul ușor indurat acoperit de tegumente roșii, lucioase care abcedează și este înlocuit de o crustă înconjurată de o zonă eritematoasă; uneori se formează o ulcerație superficială care persistă pînă la vîrsta de 4—6 luni. Aplicarea unor tratamente sau pansamente la locul reacției postvaccinale nu este necesară, ele putînd agrava sau prelungi ulcerația. Eficiența vaccinării BCG în maternitate se testează prin măsurarea cicatricei postvaccinale la vîrsta de 6 luni; se apreciază pozitiv obținerea unei cicatrice cu diametrul mic cu dimensiunea peste 3 mm în proporție de 95—100% din totalul copiilor investigați.

2.7.2. LA DOMICILIU

În cazul nou-născuților sănătoși nu este recomandabil ca externarea din maternitate să se facă înainte de 4 zile de la naștere deoarece, înainte de acest interval pot apărea anumite stări patologice, cum ar fi icterul sau sindromul hemoragic. De asemenea, externarea se va amîna în condițiile în care starea mamei nu permite acest lucru (în nașterea prin operație cezariană externarea se face în ziua a 8-a—a 10-a) sau atunci cînd condițiile de

la domiciliu sînt necorespunzătoare. Înainte de externare mama va fi instruită de către medicul și sora respectivă în legătură cu îngrijirea și alimentația nou-născutului la domiciliu.

Camera nou-născutului va fi luminoasă, temperatura va fi cuprinsă între 20 și 22°C, iar patul va fi așezat la distanță de sursa de căldură. Sugarul va fi scos afară după vîrsta de 2—3 săptămîni, indiferent de anotimp, bineînțeles ținînd cont de condițiile meteorologice.

Baia nou-născutului se începe în momentul în care plaga ombilicală s-a cicatrizat; temperatura camerei va fi de 22—24°C, iar temperatura apei de 36°C, durata băii nedepășind 5 minute în prima lună de viață. Nou-născutul va fi săpunit cu un săpun de copii, iar după baie se va usca cu un prosop insistînd la nivelul plicilor. Se recomandă spălarea pielii capului de 2 ori pe săptămînă; în cazul prezenței *crustelor seboreice* se va aplica în strat foarte subțire cu cîteva ore înainte de baie un unguent cu acid salicilic 1%. Regiunea fesieră se protejează de contactul iritant cu urina și scaunul (atunci cînd este prelungit) printr-un strat subțire de pomadă (Cutaden) sau altă formulă recomandată de pediatrul de dispensar; pentru a preveni producerea eritemului fesier se recomandă schimbarea nou-născutului de cîte ori urinează și se găsește în stare de veghe și spălarea cu săpun a regiunii respective de cîte ori are scaun. Tratamentul *eritemului fesier* constă în spălarea zonei cu ceai de mușețel sau o soluție slabă de permanganat de potasiu în concentrație 1/10 000, uscarea prin tamponarea cu un scutec și expunerea cît mai mult timp la aerul din cameră, eventual în dreptul unui radiant; în unele cazuri se recomandă folosirea unui unguent antimicotic cu stamicină sau nistatin.

În condițiile unei alimentații precoce, scăderea în greutate nu depășește 10%, nou-născutul ajungînd la greutatea de la naștere în primele 10 zile.

— Alimentația naturală a nou-născutului normal; vezi punctul 2.8.2.1, pag. 230—235 din acest volum și vol. 2, pag. 64—78.

— Incidente care pot surveni, după externarea nou-născutului, la domiciliu:

• Cel mai frecvent, *icterul fiziologic* dispare complet după 10 zile de la naștere; în condițiile în care nou-născutul a prezentat un icter accentuat, sau cînd este vorba de un prematur, icterul moderat poate persista la domiciliu pînă la vîrsta de 2—3 săptămîni fără a se încadra într-o patologie specială.

• *Mîinile și picioarele nou-născutului* pot avea o *coloratie cianotică* și se mențin reci timp de mai multe săptămîni; acest fapt se datorește circulației imature și nu are o semnificație patologică fiind inutil a se încerca să le încălzim cu botoșei sau mănuși.

• *Diareea prandială* este frecvent întîlnită în cursul primelor săptămîni după naștere la sugarul alimentat natural și constă în emiterea unor scaune numeroase, lichide, verzi și acide, în cursul sau la sfîrșitul suptului, putînd produce eritem fesier. În condițiile în care nou-născutul este alimentat exclusiv la sîn și crește în greutate, diareea prandială nu se tratează, căutînd să diminuăm starea de anxietate a mamei explicîndu-i că acest fenomen se încadrează în evoluția normală.

• În condițiile alimentării naturale, nou-născutul poate avea, în mod normal, scaune rare (1 la 2 zile), de consistență scăzută și în cantitate mică;

această *falsă constipație* nu se tratează putîndu-se ameliora prin modificarea regimului alimentar matern (mai multe lichide, legume, fructe).

În condițiile alimentației cu lapte praf adaptat, constipația poate apărea frecvent; administrarea cîtorva linguriță de suc de lămîie (după vîrsta de 4 săptămîni) rezolvă această problemă. Atunci cînd nou-născutul are un scaun la interval de 2 zile și este extrem de agitat, este permisă folosirea supozitorului cu glicerină.

— *Colicile abdominale* sînt frecvente în primele săptămîni de viață.

La secția de nou-născuți a Maternității Giulești din București se folosește fișa de legătură din tabelul 2.24.

Tabelul 2.24

Spitalul clinic de obstetrică ginecologie „Giulești" — Secția nou-născuți

Externat

Fișa de legătură

Nou-născutul : Nume . . . . . Prenume . . . . .
str. . . . . Sectorul . . . . . Dispensarul . . . . .
Născut la data . . . . . Kg . . . . . L . . . . . Apgar . . . . .
Vîrsta gestațională . . . . .
Felul nașterii . . . . .
Reanimare la naștere . . . . .
Scădere în greutate . . . . .
Icterul . . . . .
Buricul ombilical . . . . .
Tratamente . . . . .
. . . . .
Grup sanguin . . . . . Rh . . . . .
Fototerapie . . . . .
Hemoglobină . . . . .
Bilirubinemie . . . . .
Dg. nou-născut . . . . . g . . . . .
Vaccin BCG. efectuat la data de . . . . .
Vit. D/3 (200 000 u. i.) administrată la data de . . . . .
Test Guthrie efectuat la data de . . . . .

Recomandări

Alimentație naturală . . . . .
Alimentație mixtă . . . . .
Alimentație artificială . . . . .
Pansament ombilical steril cu alcool 70% . . . . .
În atenția rețelei de pediatrie . . . . .

2.8. ALIMENTAȚIA NOU-NĂSCUTULUI

Adaptarea nou-născutului la alimentația extrauterină, reprezentată de laptele matern administrat intermitent, se face cu relativă ușurință atunci cînd este vorba de nou-născutul normoponderal. La prematur imaturitatea funcțiilor gastrointestinale, enzimatice și excretorii pun probleme speciale de tehnică de administrare și de stabilirea rației alimentare. Alimentația

precoce a prematurului are drept țel obținerea unui ritm de creștere (în greutate și al perimetrului cranian) asemănător curbelor de dezvoltare intrauterină.

Creșterea fetală se accelerează în ultimele 6 luni de gestație și spre sfîrșitul gestației creșterea ponderală e de 35 g/zi.

Rata creșterii scade la 30 g/zi pînă la vîrsta de 2 luni (postnatal) și apoi scade în continuare în timpul perioadei de sugar. În ciuda acestor fluctuații ale ratei creșterii, un sugar normal crește cu aceeași greutate în primele 20 săptămîni după naștere ca în ultimele 20 de săptămîni înainte de naștere.

Nou-născutul normal pierde în greutate în primele 4 zile după naștere 3—5% din greutate, maximum 10%. Acestea reprezintă pierderi de apă și se explică prin pierderi de L.E.C. (perspirație), eliminare de meconiu, alimentație încă redusă. Pînă în a 10-a zi de viață nou-născutul normal recuperează această pierdere ponderală.

2.8.1. NEVOILE NUTRITIVE

2.8.1.1. NEVOILE ENERGETICE

Cantitatea de calorii necesare este crescută în condiții de hipotermie intervenții chirurgicale sau infecții și invers, nevoile de calorii pot fi scăzute cu 10—25% plasînd nou-născutul într-un incubator bine reglat și administrîndu-i alimentație parenterală (se înlătură pierderile de calorii prin absorbție) (Vezi tabelul 2.25).

Tabelul 2.25

Necesarul de calorii al nou-născutului

	Nou-născut la termen (3 kg) calorii /kg/zi	Prematur (1 kg) calorii/kg/zi
Stress-ul de frig	0	0
Pierderi fecale	12	22
Metabolism bazal	50	50
Creștere	30	60
Activitate	15	10
Acțiunea dinamică specifică a alimentelor	8	8
Total	115	150

Necesarul de lichide în primele zile după naștere este de 60—75 ml/kg. Prematurul sub 1 000 g, mediul inconjurător cu aer uscat și fototerapia necesită suplimentarea cantității de apă administrată pentru a compensa pierderile insensibile crescute (tabelul 2.26).

Valoarea calorică a laptelui uman este de aproximativ 67 cal/100 ml. Nevoile energetice ale nou-născutului sănătos la termen variază foarte mult. În prima săptămînă de viață, la n.n. hrăniți *ad libitum*, aportul caloric este mai crescut; apoi el se stabilizează la 110—120 cal/kg/zi, ceea ce echivalează cu un volum de lapte de 150—180 ml/kg/zi. Nou-născutul normal își poate

Tabelul 2.26

Nevoile de lichide ale prematurului în corelație cu nevoile calorice și raportate la greutate (după Sincler)

Modul de pierdere	Cantitatea de lichide pierdute	
	ml/100 Cal/24 ore	ml/kg/24 ore
Pierderi insensibile	43	25—32
Pulmonare	13	8—10
Piele	30	18—23
Urină (la 300 mOsm/l)	50—100	30—20
Fecale	5	5
Total	98—148	59—54

regla parțial volumul laptelui ingerat, în funcție de valoarea sa calorică: sugarii hrăniți cu lapte diluat (53 calorii/100 ml) ingeră un volum mai mare de lapte (ml/kg/zi), în comparație cu sugarii hrăniți cu un lapte cu valoare calorică convențională (67 calorii/100 ml) (Fomon). Compartimentele variate ale cheltuielii de energie la nou-născutul la termen și la nou-născutul prematur sînt înfățișate în tabelul 2.25 și 2.26.

Prematurul mic are mai multe dezavantaje în privința balanței calorice. „Costul" caloric al creșterii este foarte mare (aproape 40% din totalul necesarului de calorii față de 30% la nou-născutul la termen), din cauza ratei rapide de creștere care are loc după naștere (și care ar fi avut loc dacă fătul rămînea în uter). Pierderile fetale de calorii sînt mai mari decît la nou-născutul la termen (sub formă de lipide).

Prematurul este mai expus la *stress*-ul reprezentat de frig. Cantități importante de calorii vor fi deviate, de la întrebuințarea lor pentru creștere, la întrebuințarea lor pentru menținerea temperaturii normale a corpului (dacă nu se asigură de către personalul de îngrijire zona de termoneutralitate). S-a mai observat o creștere a activității fizice a prematurului ținut la o temperatură prea rece, ceea ce reprezintă o cheltuială de energie suplimentară.

Nevoile energetice pentru un prematur sînt de cel puțin 150 cal/kg/zi (chiar cînd este crescut în zona de termoneutralitate) față de 115 cal/kg/zi, pentru nou-născuții la termen.

2.8.1.2. NECESARUL DE PROTEINE

Nevoia de proteine pentru un sugar normal în primele 6 săptămîni de viață este de 2 g/kg/zi (70% din ele sînt folosite pentru creștere). Un sugar ce primește 180 ml/kg/zi lapte de mamă are asigurate aceste nevoi proteice (2 g/kg/zi).

Laptele de vacă conține de 3 ori mai multe proteine decît laptele uman (3,3 g/100 ml, față de 1,2 g/100 ml). Alimentația cu cantități similare de lapte de vacă ar duce la un aport proteic de 6 g/kg/zi. Acest aport mare nu se asociază cu o creștere superioară, ci cu niveluri crescute de uree sanguină și cu deshidratare. Există preparate de lapte de vacă adaptate (umanizate), cu concentrații proteice de 1,5—2,7 g/100 ml. Se va avea în

vedere și compoziția diferită și dezavantajoasă a proteinelor laptelui de vacă (20% albumină și 80% cazeină, față de 60% albumină și 40% cazeină în laptele de mamă).

Cantitatea de proteine necesară prematurului, în condițiile unei rații calorice de 120 cal/kg/24 ore este de 3 g/kg/24 ore. O rație proteică mai mică de 2 g/kg/24 ore împiedică creșterea și produce hipoproteinemie. O rație calorică mai mare de 4 g/kg/24 ore produce letargie, acidoză, niveluri anormal de crescute ale unor aminoacizi în plasmă cu posibilă toxicitate pe SNC, excreție crescută de aminoacizi și de azot prin urină.

Proteinele din laptele matern, mai bogate în albumine, sînt mai bine tolerate în primele 5 săptămîni de viață, decît proteinele din laptele de vacă în care predomină cazeina. Această toleranță slabă se datorește deficitelor enzimatice ale metabolismului fenilalanină — tirozină — acid hemogentizinic și ale metabolismului metioninei — cisteină. Administrarea la prematur a unor proteine bogate în fenilamină și metionină (prezente în cantitate mare în cazeină), chiar în cantități mici (2,25 g/kg/24 ore), determină apariția acidozei, hiperfenilalaninemiei și hiperamoniemiei.

2.8.1.3. NECESARUL DE GRĂSIME

Lipidele din lapte se găsesc în mod principal sub formă de trigliceride

$$\begin{array}{l} CH_2{-}OOCR_1 \\ | \\ CH\ {-}OOCR_2 \\ | \\ CH_2{-}OOCR_3 \end{array}$$

În structura unui triglicerid R_1, R_2, R_3 reprezintă radicalii de acizi grași ce pot fi cu lanț lung, mediu sau scurt și pot fi saturați sau nesaturați.

Radicalul acid gras al trigliceridului poate fi cu lanț lung, mediu sau scurt, în funcție de numărul de atomi de carbon ce formează lanțul. Ei mai pot fi „saturați" (fără duble legături între atomii de carbon) sau „nesaturați" (care au un număr variabil de duble legături între atomii de carbon). Acidul palmitic (cu lanț lung, saturat) și acidul oleic (cu lanț lung nesaturat) reprezintă 60% din cantitatea totală de acizi grași din laptele uman și de vacă.

Deși nou-născuții au o activitate lipazică relativ scăzută și cantități mici de săruri biliare în intestin, ei pot absorbi 90% din lipidele laptelui de mamă ingerat (și numai 60—65% din lipidele laptelui de vacă ingerat).

Unele din rațiunile acestei diferențe sînt expuse în tabelul 2.27 (M. L. Chiswick).

Tabelul 2.27

Caracterele chimice și absorbția lipidelor din laptele uman și laptele de vacă (M. L. Chiswick)

	Absorbția lipidelor %	Acizii grași nesaturați (procente din totalul lipid)	Acidul palmitic în poziția 2 (procente din totalul acidului palmitic)
Lapte uman	90	48	75
Lapte de vacă	60—65	35	40

Laptele uman conține un procent mai mare de acizi grași nesaturați, care sînt hidrolizați mai ușor de lipaza pancreatică. Acidul palmitic, care este cantitativ cel mai important acid gras saturat, este mai bine absorbit nu ca acid gras liber, ci legat de glicerol în poziția a 2-a ca monoglicerid. În laptele uman 75% din acidul palmitic este în poziția 2, în vreme ce în laptele de vacă numai 40% din acidul palmic este în poziția 2. Se pare că absorbția lipidelor este perturbată și la prematur și la dismatur (ceea ce reprezintă o pierdere calorică importantă la n.n. cu greutate mică la naștere).

Grăsimile din alimentația prematurului trebuie să furnizeze 50% din totalul caloriilor necesare. Cantități mai mici de grăsimi înclină balanța principiilor alimentare spre proteine și hidrați de carbon, avînd drept consecință hiperosmolaritatea; o dietă mai bogată în lipide produce cetoză. Pentru acoperirea necesarului de acizi grași esențiali acidul linoleic trebuie să furnizeze 3% din cantitatea totală de calorii (300 mg/100 kcal).

2.8.1.4. NECESARUL DE HIDRAȚI DE CARBON

Hidrocarbonații sînt prezenți în lapte sub forma lactozei (7 g la 100 ml de lapte de mamă, față de 4,8 g la 100 ml de lapte de vacă). Lactoza este hidrolizată de lactază la nivelul marginii în perie a intestinului subțire și transformată în glucoză și galactoză, care sînt apoi absorbite printr-un mecanism de transport activ. Un deficit relativ de lactază intestinală în primele săptămîni de viață poate explica scaunele relativ lichide ale nou-născutului normal, alimentat la sîn.

Întrucît sucraza intestinală e prezentă de la naștere, sucroza (zahărul), poate fi adăugată la laptele de vacă de la început.

Cantitatea de hidrați de carbon necesară pentru o bună dezvoltare a prematurului este de 11—16 g/kg/zi. Lactoza, sucroza și maltoza sînt bine tolerate după cîteva zile de viață. Glucoza este bine tolerată în alimentația parenterală, excepție făcînd, pentru cantități mai mari, prematurul mai mic de 1 000 g.

2.8.1.5. SĂRURI MINERALE ȘI OLIGOELEMENTE

Cantitățile de săruri minerale necesare s-au stabilit pe baza ratei de acumulare a acestor substanțe la feți de diferite vîrste gestaționale (tabelul 2.28).

Deoarece 2/3 din totalul sărurilor minerale conținute de nou-născutul la termen se acumulează în ultimul trimestru de sarcină, nou-născutul prematur va avea o carență importantă a acestor substanțe.

Necesarul de săruri minerale sînt următoarele: $Na^+ = 3$ mEq/kg/zi, $K^+ = 2$ mEq/Kg/zi și $Ca^{++} = 2$ mEq/kg/zi. Avînd în vedere că rata de absorbție a acestor săruri este de 50%, cantitatea de sodiu furnizată de laptele matern și de preparatele de lapte adaptat este insuficientă. Tendința la hiponatremie a prematurului poate fi prevenită prin suplimentarea Na^+ pînă la 5 mEq/kg/zi.

Rata de acumulare intrauterină a Ca^{++}, de 150 mg/kg/zi, nu poate fi atinsă de prematurul cu o greutate mai mică de 1 500 g în condițiile alimentării cu lapte matern fără suplimentarea acestei substanțe. O cantitate insuficientă de Ca^{++} determină staționarea curbei ponderale și osteoporoză.

Tabelul 2.28

Rata de acumulare a diferitelor substanțe de către fătul uman în perioade diferite ale vîrstei gestaționale (pekg corp/zi) (după Shaw)

Substanța	Săptămîni de gestație						
	24	26	28	30	32	34	36
Azot (mg)	319	324	330	334	341	345	350
Sodiu (mg)	28	28	27	27	24	25	24
Potasiu (mg)	30	30	30	30	30	29	30
Calciu (mg)	118	124	128	133	140	145	151
Fosfor (mg)	70	73	76	78	80	84	86
Magneziu (mg)	3,8	3,7	3,8	3,8	3,8	3,7	3,7
Fier (mg)	1,6	1,7	1,7	1,8	1,9	1,9	2
Cupru (µg)	78	80	83	85	87	89	92
Zinc (µg)	337	326	315	302	293	282	272
Grăsimi (g)	0,5	0,6	0,9	1,3	1,7	2,4	3,2
Apă (g)	15,2	15,1	15,1	15	15	15,1	14,7

La cantitatea de Ca^{++} primit prin lapte matern (35—85 mg/100 ml) se va adăuga calciu gluconic (90 mg/ml) pînă la doza totală de 150—200 mg/kg/zi.

a) Fosforul. Administrarea unei cantități de fosfor similară cu cea a ratei de acumulare intrauterină ar antrena pierderi de calciu din organism. Proporția convenabilă dintre Ca^{++}/PO_4 este de 2/1, asemănătoare cu cea din laptele matern. Deși se descrie apariția de rahitism prin deficit de fosfor la prematurul mai mic de 1 000 g, în practica alimentației nu se suplimentează aceste săruri.

b) Magneziul. Necesarul de Mg, la nou-născut este de 6 mg/100 Kcal.

c) Fierul. Cantitatea de Fe acumulată de făt în viața intrauterină este de 1,5—2 mg/kg/zi. Această rată este valabilă pentru ultimul trimestru de sarcină. O rată de acumulare insuficientă duce, în condițiile unei eritropoieze accelerate, la anemia prematurului din săptămîna a 6-a—a 8-a de viață. Pentru prevenirea acestei anemii se va administra Fe, 2 mg/kg/zi, la toți prematurii, începînd cu vîrsta de 6—8 săptămîni, sau care au atins greutatea de 2 000 g.

2.8.1.6. VITAMINE

Vitamina E. Prematurul prezintă o carență a vitaminei E. Cantitatea crescută de acizi grași polinesaturați (bine absorbiți de acesta din laptele matern sau din preparatele adaptate care conțin uleiuri vegetale), prin acumularea lor în membrana celulară a hematiilor, stimulează procesele oxidative și hemoliza acestora. Administrarea de fier la acești prematuri favorizează procesul hemolitic. Vitamina E, prin efectul său antioxidant, protejează hematiile împotriva acestei hemolize. De aceea, la toți prematurii cu greutate sub 2 000 g se recomandă administrarea, cît mai precoce a unei doze de 25 mg vit. E.p.o. și numai după aceea suplimentarea de Fe.

Vitamina K. Pentru a preveni apariția sindromului hemoragic la nou-născut se va administra la toți prematurii, o cantitate de 0,5 mg vit. K i.m. În continuare în condițiile alimentației enterale, flora intestinală ce

se dezvoltă furnizează o cantitate suficientă de vit. K. La prematurii care primesc alimentație parenterală totală se va administra, săptămînal, 1—2 mg i.m. vit. K.

2.8.2. ALIMENTAȚIA ENTERALĂ

Metoda aleasă în alimentarea unui nou-născut este în funcție de vîrsta lui gestațională și de starea lui clinică imediat după naștere. Dacă alimentația la sîn este metoda de elecție pentru alimentarea nou-născutului normoponderal și a prematurilor mari, prematurii mici necesită suplimentarea parenterală în primele 24—72 de ore după naștere, iar prematurii sub 1 000 g alimentație exclusiv parenterală în primele săptămîni de viață.

2.8.2.1. ALIMENTAȚIA LA SIN

„Copilul va fi alimentat la sîn, de către mama sa, timp de 2 ani întregi"

CORAN

Laptele matern este alimentul natural al nou-născutului, care și-a dovedit eficiența într un număr infinit de cazuri. Alimentația la sîn prezintă următoarele avantaje, atît pentru sugar cît și pentru mamă: este furnizat steril și ușor de administrat; este ușor digerat și bine asimilat; întreține o floră intestinală fiziologică; crește rezistența imunologică a nou-născutului împotriva infecțiilor respiratorii și digestive; incidența cancerului mamar este scăzută printre femeile care au alăptat la sîn.

Un număr inadmisibil de mare de sugari sînt privați de aceste avantaje. Acest lucru se datorește, în cea mai mare parte, faptului că alimentația naturală nu este încurajată suficient de medicul pediatru începînd din maternitate. Succesul alimentației naturale depinde de următorii factori: dorința mamei (și a tatălui) de a alimenta sugarul la sîn; — un sugar sănătos care să sugă viguros; — încurajarea alimentației naturale de către medic.

Decizia de a alimenta sugarul la sîn va fi luată de către mamă cu cel puțin 2 luni înainte de naștere. Cu ocazia consultațiilor prenatale se vor da explicații asupra anatomiei și fiziologiei glandei mamare și se va examina mamelonul. În împrejurările în care mamelonul nu proemină în urma stimulării manuale, „mamelon ombilicat" prezent la 1/3 din femei, se va recomanda stimularea protractilității acestuia de două ori pe zi timp de cîteva minute. Numai un mamelon proeminent asigură o bună apucare a sa de către copil și o sucțiune nedureroasă pentru mamă.

Deoarece multe mame prezintă aversiune față de mulgerea sînului, mai ales cînd acesta este „angorjat" și dureros, femeia va fi instruită cum să-și maseze mamela, timp de cîteva minute zilnic, cu 1—2 luni înainte de naștere (fig. 2.7. și fig. 2.8).

In mod fiziologic, secreția lactată se instalează între a 2-a și a 4-a zi după naștere. Nou-născutul alimentat la sîn are în mod normal, aspect de „înfometat", plîngînd puternic și frecvent. Nou-născutul este pus la sîn imediat după naștere, sau atunci cînd mama acceptă acest lucru. Această sucțiune „ultraprecoce", administrată chiar în sala de naștere, favorizează

o bună contractilitate a musculaturii uterine prin eliberarea de oxitocină endogenă. În continuare, nou-născutul va fi pus la sîn la un interval de 3 ore, fără „pauză de noapte".

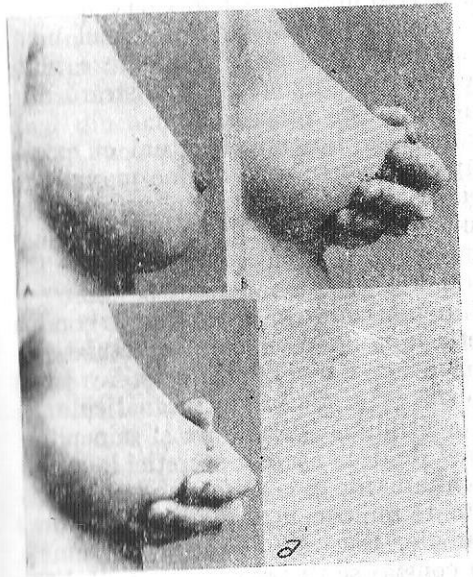


Fig. 2.7.a. — Proeminarea mamelonului în urma stimulării manuale.

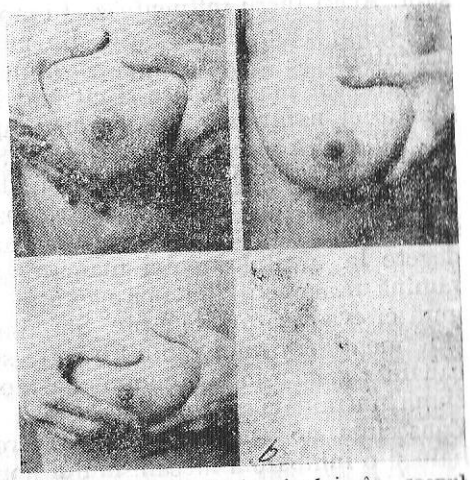


Fig. 2.7.b. — Masajul sînului în scopul mulgerii acestuia.

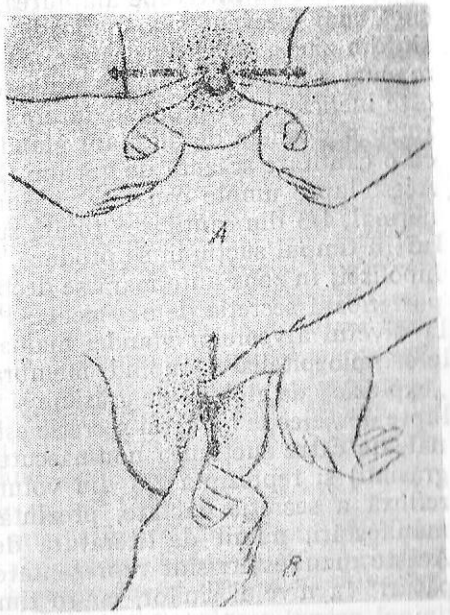


Fig. 2.8. — Masaj pentru stimularea protractilității mamelonului.

Nou-născutul rezultat dintr-o mamă care a primit multe droguri anestezice suge mai prost în primele zile după naștere. De asemenea, nu se vor administra sedative mamei în cursul nopții, aceasta putînd duce la scăderea secreției și excreției lactate.

Programul fix de alimentație impus de maternitate, nu este totdeauna bine tolerat. Unii sugari flămînzesc mai repede iar plînsul puternic îi epuizează, ajungînd la ora de alimentație somnolenți și cu lipsă de interes pentru supt. Acest lucru influențează în mod negativ o mamă prea anxioasă pentru a alăpta. Este necesar, atît din punct de vedere fiziologic (stomacul nou-născutului se golește după 3 ore), cît și psihologic să se alimenteze nou-născutul cît mai precoce și cît mai frecvent. În întîrzierea administrării alimentației naturale rolul personalului medical este preponderent.

Tehnica alimentației naturale. Se vor da explicații în legătură cu poziția în care se ține sugarul în timpul alăptării pentru a se obține maximum de confort și relaxare din partea mamei. Se atinge gura nou-născutului cu mamelonul, favorizînd apucarea acestuia prin pensarea sînului cu două degete la nivelul areolei mamare, avînd grijă ca nasul nou-născutului să rămînă neacoperit. La nou-născutul „somnoros" și necooperant, se storc în gură cîteva picături de lapte. Succesul alimentației la sîn se obține în condițiile menținerii unui echilibru între secreția laptelui și drenajul acestuia din canalele galactofore. Acumularea laptelui la acest nivel, prin creșterea presiunii intramamare, produce stază venoasă și limfatică intracanaliculară. Consecința acestei staze este o atrofie a celulelor glandulare și mioepiteliale și o inhibare a mecanismului hormonal de declanșare a secreției lactate. Staza favorizează apariția unui proces inflamator și a infecției (mastită). Din aceste motive se va împiedica, prin toate mijloacele, „angorjarea" sînului. Acesta va trebui să fie tot timpul moale. Dacă sînul, totuși, se tumefiază nu se va întrerupe alăptarea, ci din contră, se va pune nou-născutul să sugă mai frecvent și o perioadă mai lungă de timp (15 minute la fiecare sîn din ziua a 3-a de la naștere). Dacă n.n. este „somnoros" se va mulge sînul manual sau cu o pompă mulgătoare mecanică (pompa manuală de muls este ineficientă și produce durere și leziuni la nivelul unui sîn congestionat). Între perioadele de alăptare glanda mamară secretă, prin dializă, un lapte cu o cantitate scăzută de grăsimi (2%) și cu o cantitate scăzută de proteine. Acest lapte umple canalele și sinusurile galactofore, și reprezintă, în mod normal, 1/3 din cantitatea totală suptă de copil. Prin stimularea mamelonului în timpul sucțiunii se produce, pe căi proprioceptive, o dublă stimulare a hipofizei; în zona anterioară se declanșează secreția de prolactină, iar în zona posterioară secreția de oxytocină. Prolactina va stimula producerea de lapte la nivelul alveolelor glandei mamare, iar oxytocina, prin contracția celulelor mioepiteliale, rupînd membranele celulelor secretoare, determină o „explozie" de globule de grăsime și de proteine în canalele galactofore. Acest lapte de „ejecție" a cărui secreție este declanșată prin mecanism neurohormonal, de către sucțiunea nou-născutului, are o valoare calorică mare (4—7.g% grăsimi) și reprezintă 2/3 din volumul total. Femeia cu o bună declanșare reflexă a secreției lactate, prezintă în momentul alăptării un complex de manifestări, numit de literatura de limbă engleză „draught" = „curent". Aceste manifestări sînt reprezentate de o senzație de tensiune și de „înțepături" la nivelul sînilor, iar în timpul sucțiunii, în special la primipare în timpul primelor săptămîni de alăptare, laptele se scurge și din sînul contralateral. Uneori, mama percepe această senzație numai auzind plînsul sugarului și își poate regla acest „curent" în funcție de intervalul după care acesta devine înfometat. Această corelare între mamă și sugar, alimentația la „cerere", favorizează o secreție lactată cu valoare calorică crescută și un

bun drenaj al sînului. Pentru a intra în funcție mecanismul de secreție lactată neuroendocrin sînt necesare 2—3 minute, din momentul punerii copilului la sîn.

În maternitate, în prima zi după naștere se pune n.n. la fiecare sîn cîte 5 minute, la un interval de aproximativ 3 ore; în ziua a 2-a 10 minute; iar în ziua a 3-a, 15 minute×2. Se folosesc la fiecare supt ambii sîni, începînd masa următoare cu al doilea sîn care a fost mai puțin golit. Laptele rezidual din acest al doilea sîn reprezentînd un amestec de secreție pasivă și activă, nou-născutul obține imediat un aliment cu valoare calorică crescută (deoarece pentru intrarea în funcție a mecanismului neuroendocrin sînt necesare 2—3 minute). *„Infant grows best at the second breast".* („Copilul crește mai bine la al 2-lea sîn").

În condițiile unei sucțiuni frecvente, de 8 ori în 24 ore, nu este necesară completarea alimentației la sîn cu glucoză sau cu lapte. Atunci cînd suplimentarea este necesară, la nou-născutul care suge prost secundar efectelor anestezicelor sau altei patologii neonatale, se va administra glucoză sau lapte cu linguriță. Completarea alimentației cu biberonul creează un automatism nedorit: nou-născutul alimentat la sîn suge prin apropierea maxilarelor care compresează areola mamară, pe cînd, în timpul sucțiunii din tetină maxilarele se îndepărtează, musculatura obrajilor se relaxează și limba este împinsă anterior (fig. 2.9). Alternarea alimentației la sîn cu alimentație la tetină determină un răspuns confuz al musculaturii orale, tonusul obrajilor slăbește și sugarul preferă biberonul.

Unele femei acuză dureri la nivelul mamelonului în timpul primelor zile de alimentație la sîn. Acest disconfort se întîlnește frecvent în condițiile sînului angorjat. Nou-născutul mușcă pe mamelon și nu la nivelul joncțiunii cu areola mamară unde, la un sîn netumefiat, se găsește, în mod normal un șanț.

Tot în condițiile unui sîn nedrenat se produce „lupta la sîn", nou-născutul neputînd respira bine, nasul fiind presat de glanda tumefiată.

În primele zile după externarea din maternitate, datorită frecventelor suprasolicitări externe ale mamei, se produce frecvent tumefacția sînului. Medicul va avertiza femeia despre acest lucru insistînd, în special, pe necesitatea unui drenaj permanent. În condițiile în care se produce înfundarea canalelor galactofore cu lapte îngroșat, sugarul se pune de două ori mai frecvent la sînul respectiv; în orice caz, nu se indică oprirea alimentației. Se aplică comprese reci pe zona inflamată și se administrează analgetice și tetraciclină. Eventual se poate adăuga dietilstilbestrol în doză inițială de 15 mg și apoi cîte 5 mg la 3 ore interval. De obicei inflamația sînului se retrage după 24—48 de ore, abcedarea fiind excepțională.

Deși aproape orice produs ingerat de mamă trece în lapte, din punct de vedere practic aceasta poate consuma orice aliment fără efecte negative la nivelul intestinului sugarului. Colicile abdominale, care apar în primele săptămîni după naștere se datoresc unei hiperproducții reflexe de lapte și unei imaturități de deglutiție a nou-născutului cu acumularea crescută de aer în intestin. (Mecanismul este similar cu înghițirea de apă de la un hidrant sub presiune). De fapt prezența colicilor este dovada unei bune secreții reflexe a laptelui matern. Ele dispar, odată cu maturizarea mecanismului neuromuscular al deglutiției spre vîrsta de 3—4 luni.

Antibioticele, aspirina și *antihistaminicele* se pot administra mamei care alăptează fără efecte clinice semnificative asupra sugarului.

Anticorpii anti-Rh excretați prin laptele matern sînt inactivați în intestinul sugarului nefiind necesară întreruperea alimentației naturale în cazurile de izoimunizare.

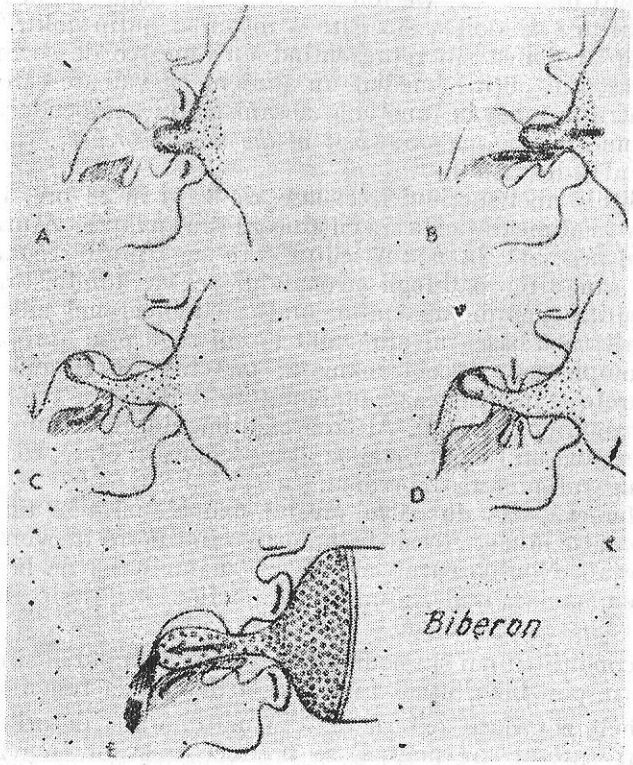


Fig. 2.9. — Mecanismul sucțiunii la sîn și biberon

Icterul neonatal secundar pregnandiolului excretat prin laptele matern este excepțional de rar, este benign și cedează după 3—4 zile de la întreruperea alăptării. Apariția acestui tip de icter nu justifică renunțarea la alimentația naturală.

Adesea medicul este chestionat asupra efectelor anumitor droguri primite de mamă asupra lactației și asupra nou-născutului. Răspunsul este uneori dificil de formulat (vezi capitolul Farmacologie, punctul 2.12.2. și tabelul 2.117).

Contraindicațiile alimentației naturale sînt: tuberculoza activă maternă, palatoskizis-ul, tratament anticanceros și antitiroidian administrat mamei, psihoza maternă de lactație (temporar) și infecția gravă maternă (temporar).

Prematuritatea nu reprezintă o contraindicație pentru alimentația naturală. Mama se va mulge pînă în momentul în care sugarul devine suficient de viguros pentru a putea fi pus la sîn. Frecvent, acești prematuri mici pot fi alimentați natural după o perioadă lungă de gavaj (uneori după un interval de timp mai mare de o lună).

2.8.2.2. ALIMENTAȚIA CU BIBERONUL

Alimentația nou-născutului se poate administra cu biberonul atunci cînd există o contraindicație absolută de alimentație naturală sau la prematurii cu 32—36 săptămîni de gestație cînd mama este agalactică. Alimentația cu biberonul se va administra la intervale fixe de 3—4 ore, cantitatea administrată fiind limitată în primele zile de capacitatea gastrică (la normoponderal: 5 ml/kg în prima zi, 10 ml/kg în a II-a zi, 15 ml/kg în a III-a zi). Adesea, cantitatea totală de lapte tolerată de nou-născut, în primele 2 zile, nu depășește 15—30 ml/masă. În continuare, pentru a obține o creștere bună ponderală sînt necesare 100—120 cal/kg/zi sau 150—180 ml lapte matern/kg/zi. Administrarea glucozei la primele mese, în scopul prevenirii bronhopneumoniei, nu prezintă avantaje deosebite, aspirarea ei producînd aceleași efecte (vezi vol. 2, pag. 76—80).

2.8.2.3. ALIMENTAȚIA PRIN GAVAJ

Se vor alimenta prin gavaj toți prematurii cu o vîrstă gestațională sub 32 de săptămîni sau cu o greutate mai mică de 2 000 g. Această tehnică se folosește și în alimentația sugarului mai mare dacă acesta nu suge bine, prezintă detresă respiratorie (peste 60 resp. min), encefalopatie traumatică, icter accentuat, cardiopatie congenitală etc.

Pentru gavaj se folosesc sonde confecționate din material plastic, sterilizate cu *raze gamma*, prezentînd un orificiu lateral, cu dimensiunea 6,8 și 10 după scara Charier. Dacă sonda se folosește pentru un singur gavaj, se preferă introducerea ei pe gură pe o lungime egală cu suma distanței nas-ureche-apendicele xifoid. La prematurul cu greutate sub 1 000 g, se preferă introducerea sondei de gavaj pe nas (nr. 6) și înlocuirea ei la un interval de 12 ore. Sonda de gavaj se fixează cu leucoplast și se va evita dislocarea ei în timpul manevrării nou-născutului. Se controlează prezența vîrfului sondei în stomac prin auscultație epigastrică (introducînd puțin aer) sau prin aspirația sucului gastric. Cantitatea reziduală de lichid gastric se reintroduce în stomac, pentru a se preveni pierderile de electroliți și se completează cu lapte pînă la volumul evaluat pentru o masă. Se lasă laptele să curgă din seringa adaptată la tubul de gavaj în virtutea gravitației, fără a injecta sub presiune. Dacă reziduul gastric este egal cu volumul calculat pentru o masă, nu se va mai administra o nouă cantitate de lapte. Dacă reziduul reprezintă 25% din volumul unei mese, cantitatea de lapte administrat se va scădea.

Alimentația prin gavaj se administrează intermitent la un interval de 2—3 ore, în funcție de greutatea și vîrsta sugarului. Primul gavaj se face la un interval de 4—12 ore de la naștere și constă în administrarea cîtorva ml de apă distilată sterilă pentru testarea toleranței gastrice. Această primă „masă" este urmată, în funcție de greutatea n.n., de glucoză 5% sau glucoză + lapte matern (tabelul 2.29).

În practică este greu de urmat o schemă fixă de alimentație. De obicei, cantitățile de lapte tolerate sînt mai mici decît cele recomandate. Se crește, prin tatonare, cantitatea de lapte introdus, cu cîte un mililitru la fiecare

Tabelul 2.29

Schema de alimentație prin gavaj în funcție de greutatea la naștere

Greutate	Vîrsta în ore	Cantitate/masă în ml	Interval în ore	Conținut
Sub 1 200	4—12	1—2	2	apă sterilă + glucoză 5%
	12—24	2—4	2	glucoză 5%
	24—48	3—6	2	glucoză 5% +1m 1/2
	46—72	4—8	2	glucoză 5% +1m 1/2
	> 72	5—10	2	1m
1 200—1 500	4—12	2—3	2—3	apă sterilă + glucoză 5%
	12—24	4—6	2—3	glucoză 5% +1m1/2
	24—48	6—9	2—3	glucoză 5% + 1m1/2
	48 — 72	8—12	2—3	glucoză 5% + 1m 1/2
	> 72	12—15	2—3	1m 1/1
1 500—2 000	4—12	5—15	3—4	apă sterilă + glucoză 5%
	12—24	5—15	3—4	glucoză 5% + + 1m 1/2
	24—48	10—25	3—4	glucoză 5% + 1m 1/2
	48—72	15—35	3—4	1m/1/1
	> 72	20—45	3—4	1m 1/1

1m = lapte matern

gavaj, pînă în momentul în care staza gastrică depășește 25% din volumul total al unei mese. Scopul este de a ajunge în 1—2 săptămîni la o cantitate totală de 120—150 ml/kg/zi sau la 100—120 cal/kg/zi.

2.8.2.4. ALIMENTAȚIA CONTINUĂ PRIN SONDA NASOGASTRICĂ

Acest tip de alimentație se folosește la prematurul mai mic de 1 000 g care nu tolerează alimentația intermitentă. Se folosește o sondă Ch6 și un ritm constant de 0,5—1 ml/oră administrat cu ajutorul unei pompe de perfuzie. Tubulatura pompei se schimbă la 8—12 ore, tubul nasogastric se schimbă la 12—24 de ore iar laptele administrat se înlocuiește cu o priză proaspătă la fiecare 3—4 ore. Reziduul gastric se controlează la fiecare 2—4 ore.

2.8.2.5. ALIMENTAȚIA CONTINUĂ NASOJEJUNALĂ

Pentru acest tip de alimentație se folosește un tub siliconat cu o lungime egală cu distanța nas-genunchi, nou-născutul fiind așezat în decubit lateral drept pentru a favoriza trecerea sondei prin pilor în duoden. Poziția sondei se controlează radiologic sau prin pH (care datorită prezenței bilei este mai mare de 5)

Alimentația continuă, atît cea gastrică, cît și cea duodeno-jejunală sînt metode de excepție. Tehnica complicată de administrare, cît și lipsa rutinei, fac ca aceste metode să nu prezinte un avantaj evident în comparație cu alimentația prin gavaj intermitent.

Problema principală a prematurului foarte mic alimentat prin gavaj este discordanța dintre necesitățile mari de lichide și toleranța gastrică mică, factori ce favorizează aspirația pulmonară. În aceste condiții, în primele săptămîni de viață, alimentația enterală se suplimentează sau este complet înlocuită cu alimentația parenterală.

2.8.2.6. PREPARATE DE LAPTE FOLOSITE IN ALIMENTAȚIA PREMATURULUI

În practica curentă, pentru alimentația prematurilor se folosește laptele matern care, în afară de substanțele nutritive și componența electrolitică adecvată, este bogat în celule și imunoglobuline. Majoritatea celulelor sînt reprezentate de macrofage și limfocite imunocompetente B și T. Macrofagele cu activitate fagocitară intensă secretă lizozim, C3, C4 și lactoferină, factori protectori față de riscul producerii enterocolitei ulcero-necrotice (EUN). Limfocitele B secretă IgA care protejează nou-născutul împotriva infecțiilor cu *E. coli*.

Pentru a-și păstra aceste avantaje, laptele de mamă trebuie recoltat în recipiente din material plastic sterile (celulele din lapte se lipesc pe pereții recipientului de sticlă), administrat imediat sau după ce a fost congelat 6—48 de ore, interval în care avem rezultatul culturilor bacteriologice (recoltate din lapte).

În unele servicii, folosind lapte matern fiert, datorită riscului crescut de infectare a acestuia prin condiții locale de recoltare necorespunzătoare, o parte din aceste avantaje se pierd.

Componența proteică a laptelui matern conținînd un raport cazeină/lactalbumină + β-lactoglobulină de 40%, cu cantități crescute de cisteină și cantități mai scăzute de fenilalanină și tirozină, reprezintă un avantaj pentru prematurul mic care are deficiențe enzimatice în metabolizarea acestor aminoacizi.

Pentru a obține o curbă de creștere a prematurului similară dezvoltării intrauterine sînt necesare cantități mari de lapte matern, 150—170 cal/kg/zi. Majoritatea prematurilor varsă sau prezintă distensie abdominală după administrarea acestor cantități. Pentru aceste motive se preconizează suplimentarea calorică și proteică a laptelui matern.

Pentru suplimentarea calorică se folosesc preparate industriale cu valoare energetică mare, între 81—91 cal/100 ml. Prin administrarea acestor preparate, care au o cantitate relativ scăzută de săruri minerale se previne încărcarea osmotică a rinichiului, diareea osmotică și distensia abdominală (alimentația hiperosmolară este un factor favorizant al enteritei ulcero-necrozante).

A. *Suplimentarea cu grăsimi.* MCT *(medium-chain-triglycerides)* — trigliceride formate din lanțuri medii, nu produc încărcare osmotică și pot fi absorbite în intestin fără intervenția sărurilor biliare. Se administrează în cantitate de 1—2 ml/kg amestecat în lapte matern sau înlocuitori, suplimentînd astfel rația calorică a prematurului cu 9—18 cal/kg/zi. Proporția de calorii furnizate prin grăsimi crescînd, astfel, la 55%

(față de 45—50%, în preparatele obișnuite de lapte). În momentul apariției corpilor cetonici în urină se scade cantitatea de grăsimi cu trigliceride cu lanț mediu (MCToil) administrat. La unii prematuri preparatul este prost tolerat, producînd diaree grăsoasă.

B. *Suplimentarea cu hidrați de carbon.* Polimerii de glucoză (Polycose) sînt bine tolerați, crescînd osmolaritatea intestinală numai cu 50%, în comparație cu glucoza la o valoare calorică echivalentă. Se adaugă 1 g de Polycose la 30 ml lapte matern, crescînd astfel valoarea calorică a 100 ml la 81 cal. În unele cazuri după administrarea preparatului apare diareea.

C. *Suplimentarea cu proteine.* Preparatele industriale de proteine se administrează prematurilor care, cu toate că primesc o rație calorică mare, nu cresc. Cantitatea recomandată este de 1—1,5 g/kg/zi. Atunci cînd cantitatea totală de proteine este mai mare de 3,5 g/kg/zi, regimul este hipercaloric și cantitatea de lichide este mică, pot apărea tulburări electrolitice însoțite de creșterea ureei serice.

D. *Preparate speciale pentru prematuri.* În afară de aceste suplimentări ale laptelui matern, se folosesc preparate dietetice speciale pentru prematuri, sub diferite denumiri industriale. Aceste preparate de lapte au o valoare calorică de 81 cal/100 ml, proteinele sînt extrase din laptele de vacă, iar raportul albumină/cazeină este de 18/82. Aceste preparate „speciale" se deosebesc de preparatele „cu conținut caloric crescut" prin faptul că:

— 50% din caloriile furnizate de grăsimi sînt furnizate de trigliceride cu lanț mediu.

— 50% din caloriile furnizate de hidrocarbonate provin din altă sursă decît lactoza: fie sucroză, fie polimeri de glucoză.

Aceste preparate se suplimentează cu cantitățile necesare de vitamine și electroliți.

Se experimentează preparate „speciale" noi în care predomină proteinele din zer, la care se adiționează trigliceride cu lanț mediu, alte hidrocarbonate decît lactoza, vitamine și electroliți.

2.8.3. ALIMENTAȚIA PARENTERALĂ

Administrarea pe cale intravenoasă a lichidelor, sărurilor minerale și a vitaminelor necesare nutriției nou-născutului este obligatorie în fistula traheoesofagiană, omfalocelul gigant, gastroschizis etc.

La prematurul cu greutatea sub 1 250 g, sau cu detresă respiratorie, alimentația parenterală reprezintă o metodă suplimentară care se folosește pînă cînd gavajul poate asigura necesarul de calorii și o cantitate de lichide mai mare de 100 ml/kg/zi.

Administrarea alimentației parenterale se poate face prin plasarea unui cateter într-o venă (sau arteră) centrală, sau pe calea venelor periferice. Se folosește un vas central atunci cînd soluțiile folosite sînt hipertonice (glucoză 20%) și numai la n.n. normoponderal care, în urma unei intervenții chirurgicale, necesită o perioadă îndelungată de alimentație exclusiv parenterală. La prematur se abordează, de preferință, o venă periferică. În acest fel, evitînd folosirea soluțiilor hipertonice (prin folosirea emulsiei de grăsimi), se scade riscul hiperglicemiei și al infecției.

Soluțiile folosite pentru alimentația parenterală sînt: glucoza în concentrație de 8—12% și aminoacizii.

Soluția de aminoacizi, este bine tolerată în cantități de 2—3 g/kg/zi. Soluțiile de aminoacizi nu pot furniza cantitatea necesară de cisteină al cărei nivel este scăzut la prematur. Prin folosirea soluțiilor de aminoacizi se evită creșterea amoniemiei, hiperaminoaciduria, acidoza și creșterea ureei serice care se întîlnesc cu ocazia administrării hidrolizatelor de cazeină și fibrină. În timpul administrării intravenoase a aminoacizilor se produce o disfuncție hepatică manifestată prin creșterea transaminazelor și a bilirubinei directe. Fenomenul este reversibil și nu justifică întreruperea alimentației parenterale.

Lipidele. Intralipid (Cutter) conține un amestec de ulei de soia (10%), fosfolipide din ou (1,2%), izotonicizate cu glicerol (2,5%). Soluția este bogată în acizi grași polinesaturați. Are o valoare calorică de 9 cal/g (1 g = 10 ml). Fiind izotonă — 300 mOsm/l — se poate administra în perfuzie în venele periferice, fără să se amestece cu alte substanțe. Doza administrată este de 0,4—4 g/kg/zi.

Complicațiile ce pot apare în timpul administrării de Intralipid: reacție alergică, hepatomegalie, hipertermie și șoc, eozinofilie, hipercoagulabilitate sanguină, reducerea adezivității plachetare și interferare cu bilirubina.

Intralipidul este mai prost tolerat de prematur și dismatur și de nou-născutul cu hiperbilirubinemie. Aceasta se datorește scăderii puterii enzimatice de clarificare a serului *(postheparin lipoprotein lipase activity)*. Nu se administrează Intralipid atunci cînd valoarea bilirubinei este mai mare de 8 mg/100 ml (la prematurul foarte mic peste 5 mg/100 ml) deoarece prin dislocarea acesteia de către acizii grași, crește riscul producerii icterului nuclear. O altă contraindicație a Intralipidului este pneumonia cu membrană hialină în care, atunci cînd este perfuzat rapid (peste 3 ml/kg/oră), poate determina tulburări în difuziunea intrapulmonară a gazelor.

În timpul administrării Intralipidului pot apărea fenomene de intoleranță manifestate prin: detresă respiratorie, cianoză, febră, vărsături și erupție cutanată; în aceste împrejurări se întrerupe administrarea.

Deși Intralipidul are unele avantaje în alimentația parenterală, avînd în vedere multiplele efecte secundare, care pot fi imprevizibile, se recomandă oarecare rezervă în folosirea sa la nou-născut (tabelul 2.30).

Tabelul 2.30

Schema de perfuzie totală în primele 7 zile de viață

Ziua	Hidrați de carbon	Electroliți	Proteine	ml/kg	cal/kg
1-a	Glucoză 10%			65 ml/kg	26
2-a	Glucoză 10%	Na^+K^+		80	32
3-a	soluție de alimentație parenterală în glucoză 10%	Na^+K^+	1,5—2 g/100 ml	100—125	48—60
4—7-a	„	Na^+K^+	2 g/100 ml	130—170	62—82

Se folosește o venă epicraniană în care se pot perfuza amestecate în același flacon glucoza și aminoacizii, iar Intralipidul separat. Administrarea se face cu o pompă de perfuzie cu debit constant; tubulatura de perfuzie se schimbă la fiecare 24 de ore, iar acul și locul de perfuzat la fiecare 48 de ore. Prepararea soluțiilor de perfuzat se face zilnic în condiții de sterilitate și cu control bacteriologic (tabelul 2.31).

Tabelul 2.31

Soluții de perfuzat (după Boston Hospital for Women)

Component	Cantitate la 100 ml	
	„Soluția-5"	„Soluția-10"
Aminoacizi	1 g	2 g
Dextroză	5 g	10 g
Potasiu	1 mEq	1 mEq
Sodiu	2 mEq	2 mEq
Magneziu	0,25 mEq	0,25 mEq
Acetat	0,6 mEq	1,2 mEq
Clor	3,4 mEq	3,8 mEq
Acid folic	50 μg	50 μg
Vitamina B_{12}	0,6 μg	0,6 μg
Soluție de microelemente	0,2 ml	0,2 ml
Soluție de multivitamine	0,25 ml	0,25 ml

Concentrația de glucoză se poate crește, în funcție de toleranța copilului pînă la 12% (doză totală de 25—30 g/kg/zi). Prematurul sub 1 000 g, care necesită cantități mari de lichide (150—200 ml/kg/zi) datorită pierderilor insensibile, tolerează numai concentrații scăzute de glucoză între 5—10%.

Cantitatea de aminoacizi administrată este de 1,5 g/100 ml, ajungîndu-se astfel la o doză totală de 2—2,5 g/kg/zi. La prematurul sub 1 000 g cantitatea de aminoacizi se scade la 1 g/100 ml deoarece la o cantitate mare de lichide administrată încărcarea proteică este prost tolerată.

Cantitatea de electroliți necesară este următoarea:

Na^+	2—3 mEq/kg/zi
K^+	2 mEq/kg/zi
Clor	2 mEq/kg/zi

Aceste cantități de electroliți pot fi mai mari la prematurul sub 1 000 g prin pierderile renale crescute.

De asemenea, se adaugă în perfuzie polivitamine soluție standard 0,5 ml/100 ml de lichid perfuzat și soluție standard de microelemente 0,2 ml/100 ml lichid perfuzat.

Ca^{++}, vitamina D și vit. E se vor suplimenta pe cale orală cît mai curînd posibil. Necesarul de calciu de 1 mEq/kg/zi nu se poate asigura în soluția perfuzabilă deoarece toleranța acesteia este de numai 40 mg (2 mEq ‰). Administrarea unor concentrații mai mari de calciu duce la precipitarea soluției și la leziuni vasculare. Se va suplimenta Ca^{++} *per os* cît mai curînd posibil, sub formă de calciu gluconic 10% (90 mg/ml) pînă la 150—200 mg/kg/zi.

Tabelul 2.32

Soluție de polivitamine pentru administrat în perfuzie (după U S Pharmaceutic)

Componentul	Cantitatea /5 ml
Vit. C	250 mg
Vit. A	5000 u. i.
Vit. D	500 u.i.
Vit. B_1	25 mg
Vit. B_2	5 mg
Vit. B_6	7,5 mg
Niacinamidă	50 mg
Dexpanthenol	12,5 mg
Vit. E	2,5 u. i.

Tabelul 2.33

Soluție standard de oligoelemente (după Children's Hospital Medical Center Boston)

Elementul	Cantitatea/ml
Zinc	400 μg
Cupru	200 μg
Fluor	10 μg
Iod	59 μg
Magneziu	200 μg

Vit. K se va administra i.m. în doză de 0,5—1 mg/săpt. pe toată perioada alimentației parenterale.

Prin administrarea soluțiilor de glucoză și de aminoacizi pe cale parenterală se poate asigura numai rata calorică de întreținere. Acest mod de alimentație nu se poate prelungi mai mult de 7 zile. Peste acest interval de timp, pentru a obține o curbă ponderală ascendentă, este obligatorie suplimentarea cu calorii. Acest lucru se poate realiza prin asocierea alimentației enterale, dacă aceasta este tolerată, sau prin adăugarea de Intralipid.

Intralipidul se administrează din a 2-a săptămînă de viață, în condițiile în care bilirubinemia nu este mai mare de 5—8 mg%. Cantitatea de Intralipid se crește treptat conform următoarei scheme: *I-a zi*, 15 ml/kg/zi (16,5 cal/kg/zi); — *a II-a zi*, 20 ml/kg/zi (22 cal/kg/zi); *a III-a zi*, 25 ml/kg/zi (27,5 cal/kg/zi); *a IV-a zi*, 30 ml/kg/zi (33 cal/kg/zi); zilele următoare 35—45 ml/kg/zi (38,5—49,5 cal/kg/zi).

Pentru a obține o curbă ponderală ascendentă sînt necesare 85 cal/kg/zi (uneori 100 cal/kg/zi) care pot fi furnizate de următoarea schemă de alimentație parenterală (tabelul 2.34).

Pe măsură ce alimentația enterală este tolerată, se reduce, proporțional, cantitatea de lichide perfuzate. Atunci cînd cantitatea de lapte administrat ajunge la 125 ml/kg/zi se întrerupe administrarea de Intralipid și de aminoacizi. Copilul care primește alimentație parenterală necesită o monitorizare metabolică strictă (tabelele 2.35 și 2.36).

Tabelul 2.34

Schemă de alimentaţie parenterală

Component	g/kg	cal/kg	Proporţia din total calorii	ml/kg
Hidrocarbonate	12,5	50	48%	125
Proteine	2,25	10	10%	25-30
Grăsimi	4,0	44	42%	40

Tabelul 2.35

Monitorizarea nou-născutului alimentat parenteral

Măsurătoarea	Ritmul de măsurare
Greutatea	zilnic
Lungimea	săptămînal
Circumferinţa craniană	,,
Sînge	
Glucoza	zilnic 4 zile, apoi de 2 ori/săptămînă
Electroliţi	zilnic primele 4 zile, apoi 2 ori/săptămînă
Ureea, amoniemia	,,
pH-ul	,,
Calciul şi fosforul	la 2 zile în I-a săptămînă, apoi o dată/ săpt.
Magneziul	,,
Hematocritul	,,
Transaminaza oxalacetică	săptămînal
Bilirubinemia	săptămînal
Proteine totale	săptămînal
Urină	
Densitatea	fiecare probă de urină în prima săptămînă, apoi la 8 ore
Glucoza	fiecare probă de urină în prima săptămînă, apoi la 8 ore
Volumul total	
Corpi cetonici	fiecare probă de urină în prima săptămînă, apoi la 8 ore
Pentru nou-născutul care primeşte Intralipid	
Lipemia	zilnic
Hemograma cu trombocite	săptămînal
Lipidogramă	săptămînal

Tabelul 2.36

Complicaţiile alimentaţiei parenterale

I. *Metabolice*

Hipo- şi hiperglicemie
Diselectrolitemie
Hipo- şi hipercalcemie
Hipofosfatemie

Tabel 2.36 (continuare)

Anemie
Disfuncţie fagocitară
Acidoză metabolică
Hiperamoniemie
Suferinţă cerebrală secundară administrării hidrolizatelor de proteine
Comă izoosmolară
Colostază
Disfuncţie hepatică
Deficienţă de acizi graşi
Deficit de microelemente

II. *Infecţii*

Candida (cea mai periculoasă)
Septicemie (se întrerupe perfuzia venei respective)

III. *Complicaţii legate de cateter*

Hemoragie
Tromboză de venă cavă superioară
Embolie pulmonară
Iritaţie locală

2.9. TULBURĂRI DE CREŞTERE ŞI DEZVOLTARE

2.9.1. STABILIREA VÎRSTEI GESTAŢIONALE

Aproximativ 7%—10% din toţi nou-născuţii cîntăresc mai puţin de 2 500 g la naştere; ei sînt denumiţi ,,copii cu greutate mică la naştere''. Circa 2/3 din aceştia s-au dovedit a fi născuţi înainte de termen (înainte de 37 de săptămîni) şi avînd greutatea corespunzătoare vîrstei gestaţionale. Restul de 1/3 includ nou-născuţii cu un grad variat de maturare şi care au o greutate mai mică decît cea corespunzătoare vîrstei gestaţionale (mici pentru dată sau dismaturi). Ca o dovadă a insuficienţei clasificării, un nou-născut care cîntăreşte mai mult de 2 500 g poate fi, totuşi prematur sau mic pentru vîrsta gestaţională. Pe scurt, se poate spune că întrebuinţarea unor anumite criterii duce la următoarele definiţii:

a) Dacă se foloseşte drept unic criteriu *greutatea la naştere* nou-născuţii care cîntăresc mai puţin de 2 500 g la naştere sînt denumiţi *,,copii cu greutate mică la naştere''*.

b) Dacă se foloseşte drept unic criteriu *durata gestaţiei* nou-născutul care are mai puţin de 37 săptămîni este denumit *nou-născut prematur* (indiferent de greutate).

Prin vîrstă gestaţională se înţelege intervalul scurs din prima zi a ultimei perioade menstruale normale şi pînă în momentul naşterii sau, atunci cînd se cunoaşte numai data concepţiei, se adaugă la aceasta 14 zile.

Prin maturare se înţelege un anumit grad de dezvoltare a nou-născutului, rezultat dintr-o sarcină normală, care îi permite o bună adaptare la viaţa extrauterină.

În funcţie de vîrsta gestaţională nou-născuţii se împart în următoarele categorii:

— *nou născut prematur*, cu vîrsta gestaţională < 260 zile (<37 săptămîni)

— *nou-născut la termen*, cu vîrsta gestaţională între 260 — 293 zile (între 37 — 42 săptămîni)

— *nou-născut postmatur*, cu vîrsta gestațională > 293 zile (> 42 săptămîni).

Dacă se folosesc două criterii asociate, *durata gestației* și *greutatea la naștere*, se ajunge la următoarea clasificare:

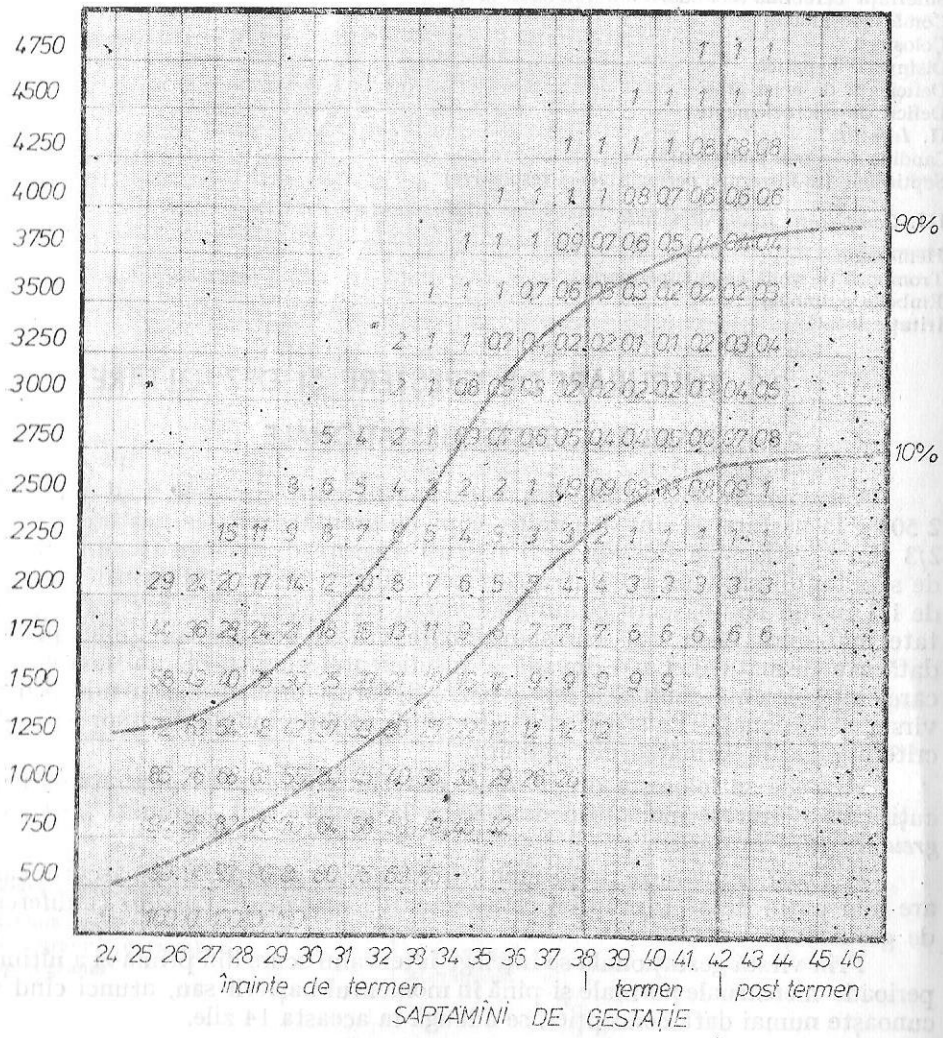


Fig 2.10. — Relația dintre mortalitatea neonatală, vîrsta gestațională și greutatea la naștere (după Lubchenco.)

— *nou-născut cu greutate corespunzătoare vîrstei* gestaționale (între percentilele 3 și 97 după unele clasificări, între percentila 10 și 90, după altele)

— *nou-născut cu greutate mică* pentru vîrsta gestațională *(mic pentru dată*, dismatur) (greutate <3 percentile)

— *nou-născut cu greutate mare* pentru vîrsta gestațională *(mare pentru dată)* și cu greutate > 97 pecentile).

Se înțelege că un prematur poate fi și dismatur în același timp.

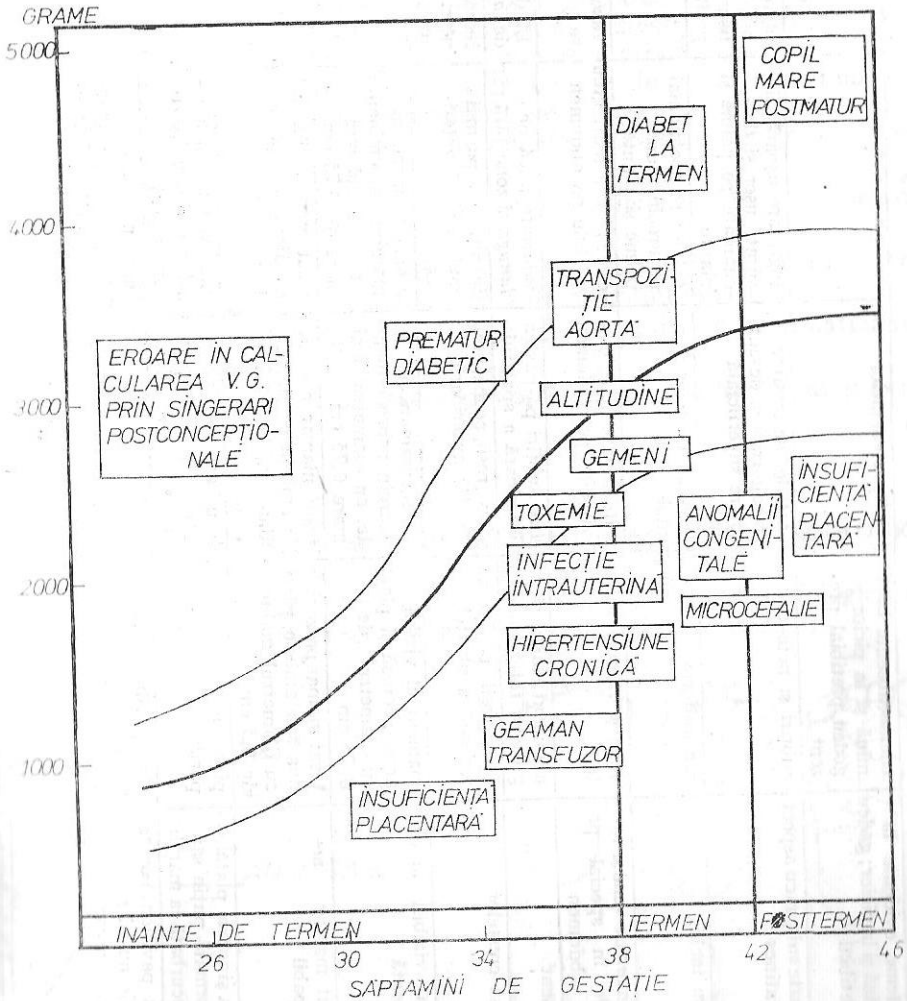


Fig 2.11. — Relația dintre morbiditatea neonatală, vîrsta gestațională și greutatea la naștere (după Lubchenco și colab.).

Nou-născuții cu aceeași greutate, dar cu vîrste gestaționale diferite, prezintă diferite complicații obstetricale, patologie perinatală diferită și, deci, prognostic imediat și îndepărtat diferit. Relația dintre mortalitatea neonatală și greutatea nou-născutului corelate și cu vîrsta gestațională, este următoarea: pentru o anumită greutate, mortalitatea scade o dată cu creșterea vîrstei gestaționale, iar pentru o anumită vîrstă gestațională, mortalitatea crește o dată cu scăderea valorilor greutății la naștere.

Tabelul 2.37

Tabel de dezvoltare morfologică Dubowitz (adaptate de Dubowitz după Farr)

Semne clinice	0	1	2	3	4
Edeme	edeme evidente la mînă şi la picior; godeu pretibial	edeme absente la mînă şi la picior godeu pretibial prezent	lipsa edemelor		
Textura tegumentelor	foarte subţiri cu aspect gelatinos	subţiri şi netede	netede, de grosime medie *rush* şi descuamare superficială	îngroşare uşoară, fisurate uşor şi descuamate pe palme şi plante	îngroşate, pergamentoase fisuri multiple profunde
Coloraţia tegumentelor (copilul nu plînge)	roşu închis	roz uniform	roz-pal, cu zone variabile	palide; rozate numai pe urechi, buze, palme şi plante	
Opacitatea tegumentelor (pe trunchi)	numeroase vene şi venule în special pe abdomen	vene şi ramuri tributare	cîteva vase mari, clar vizibile pe abdomen	cîteva vase mari greu vizibile pe abdomen	vasele sanguine nu se văd
Lanugo (pe spate)	absent	abundent, lung, şi gros pe tot spatele	fire subţiri pe partea inferioară a spatelui	cantitate mică de *lanugo* şi zone fără păr	1/2 din spate lipsit de *lanugo*
Creste plantare	lipsa crestelor	slabe, roşii, pe 1/2 anterioară a plantei	clare, roşii, pe mai mult de 1/2 anterioară	încreţituri pe mai mult de 1/3 anterioară	încreţituri adînci pe mai mult de 1/3 anterioară
Formarea mamelonului	abia vizibil, areola absentă	mamelonul vizibil areola netedă şi plată cu diametrul de 0,75 cm	areola mamară cu margini neproeminente, cu diametrul mai mare 0,75 cm	areola mamară cu margini proeminente cu diametrul mai mare de 0,75 cm	
Glanda mamară	ţesut mamar nepalpabil	ţesut mamar prezent în una sau ambele părţi cu diametrul mai mic de 0,5 cm	ţesut mamar prezent în ambele părţi, cu diametrul între 0,5 — 1 cm	ţesut mamar bilateral cu diametrul peste 1 cm	
Forma urechii	pina şiconca plată şi neformată, puţin sau neîncurbată la margine	pina conca încurbată parţial la margine	încurbare parţială a întregii părţi superioare a pinei (pavilion)	încurbare totală a pinei superioare (pavilion, conca)	
Consistenţa urechii	pina pavilion, conica moale nu îşi revine după pensare	pina pavilion, conca moale se îndoiaie uşor îşi revine parţial	cartilajul prezent la marginea pinei pavilionul moale, îşi revine instantaneu	pina pavilion,conca fermă, cartilagiul marginal îşi revine instantaneu	
Glande sexuale masculine	testiculii nepalpabili în scrot	cel puţin un testicul sus situat	cel puţin un testicul jos situat		
Glande sexuale feminine (cu coapsele în abducţie parţială)	labii mari îndepărtate labii mici proeminente	labiile mari acoperă parţial pe cele mici	labiile mari le acoperă complet pe cele mici		

2.9.1.1. TEHNICA STABILIRII VIRSTEI GESTAŢIONALE

Deşi reprezintă un element important de anamneză, la aproximativ 20% din cazuri nu se poate stabili vîrsta gestaţională în funcţie de data ultimei menstruaţii. Aceasta se datoreşte unei periodicităţi neregulate ale menstruaţiei sau unor sîngerări în cursul primului trimestru de sarcină. Din acest motiv, se folosesc diferite tehnici de stabilire a vîrstei gestaţionale, independent de data ultimei menstruaţii: a) evaluarea dezvoltării morfologice a nou-născutului; b) evaluarea dezvoltării neurologice a nou-născutului; c) folosirea unui scor care combină criteriile de dezvoltare morfologică cu cele de dezvoltare neurologică.

În alegerea metodei de stabilire a vîrstei gestaţionale se va ţine cont de următoarele elemente:

— să existe o concordanţă cu criteriile obstetricale de urmărire a dezvoltării intrauterine (măsurarea ultrasonică a diametrului biparietal);

— să fie o metodă simplă şi să nu necesite manevre traumatizante executate pe un nou-născut foarte fragil;

— să fie independentă de starea de sănătate a nou-născutului şi să se bazeze pe criterii precise.

2.9.1.2. APRECIEREA VIRSTEI GESTAŢIONALE DUPĂ CRITERII MORFOLOGICE

Aceste criterii se bazează pe faptul că anumite caractere morfologice ale nou-născutului se dezvoltă progresiv în cursul gestaţiei (tabelul 2.37).

Fig. 2.12. — I. Dezvoltarea cartilajului auricular

Fig. 2.12. II. Dezvoltarea cutelor plantare la nou-născut în funcţie de vîrsta gestaţională (după Harnack, G. A.).

A. Picior de nou-născut la vîrsta gestaţională de 36 săptămîni

B. Picior de nou-născut cu vîrsta gestaţională de 38 săptămîni

C. Picior de nou-născut cu vîrsta gestaţională de 40 săptămîni

În aprecierea vîrstei gestaționale după caractere morfologice, nou-născutul mic pentru vîrsta gestațională *(small for dates)* apropiat de termen, este subapreciat. Acest lucru se datorește faptului că la această categorie de nou-născuți, cartilagiul urechii este moale, țesutul mamar lipsește și tegumentele sînt subțiri (prin lipsa țesutului subcutanat); celelalte semne morfologice indică, însă, o maturitate apropiată de teremen.

2.9.1.3. APRECIEREA VIRSTEI GESTAȚIONALE DUPĂ CRITERII DE DEZVOLTARE NEUROLOGICA

Scorul neurologic se realizează prin evaluare posturii, a unor mișcări pasive la nivelul articulației pumnului și la nivelul articulației piciorului și a corectării poziției de flexie a membrelor în urma extensiei pasive a acestora. Majoritatea acestor semne, cu excepția flexiei mîinii pe antebraț și a piciorului pe gambă, se bazează pe faptul că tonusul muscular crește o dată cu vîrsta gestațională a nou-născutului. În evaluarea criteriilor neurologice nou-născutul trebuie să fie liniștit și în stare de repaus. Din aceste motive, evaluarea neurologică a nou-născutului nu se poate face imediat după naștere, în perioada de reactivitate crescută. De asemenea, nou-născutul cu hipoxie la naștere, cu leziuni cerebrale sau sub influența drogurilor anestezice, administrate mamei în timpul travaliului, nu poate fi evaluat cu ajutorul scorului neurologic. Un alt dezavantaj al testului neurologic este acela că nu poate fi aplicat nou-născutul foarte fragilizat, la care aceste manevre suplimentare ar putea accentua hipoxia.

Dubowitz a combinat 10 semne neurologice similare cu cele descrise de Amiel-Tison (1969) cu 11 criterii morfologice descrise de Farr (1966). Scorul obținut prin evaluarea celor 10 semne neurologice se adună cu cel obținut prin evaluarea celor 11 criterii morfologice. (tabelul 2.37 și fig. 2.13.)

Vîrsta gestațională în săptămîni= 0,2 642 × (suma scorului neurologic + suma scorului morfologic) + 24,595

Dacă diferența dintre scorul morfologic și cel neurologic este mai mare de 6 puncte, este recomandabil să se ia în considerație numai elementele de dezvoltare morfologică și să se dubleze valoarea acestora la introducerea în formulă

Cu ajutorul *scorului Dubowitz* se poate estima vîrsta gestațională cu aproximație de 2 săptămîni.

Din necesitatea de a exprima vîrsta gestațională imediat după naștere și pentru a reduce la minimum manipularea nou-născutului fragilizat, se recurge în practică la scoruri simplificate, unele dintre ele bazîndu-se numai pe caracterele de dezvoltare morfologică.

Scorul Finnström evaluează vîrsta gestațională numai după criterii morfologice, indiferent de reactivitatea nou-născutului sau de gradul de afec-

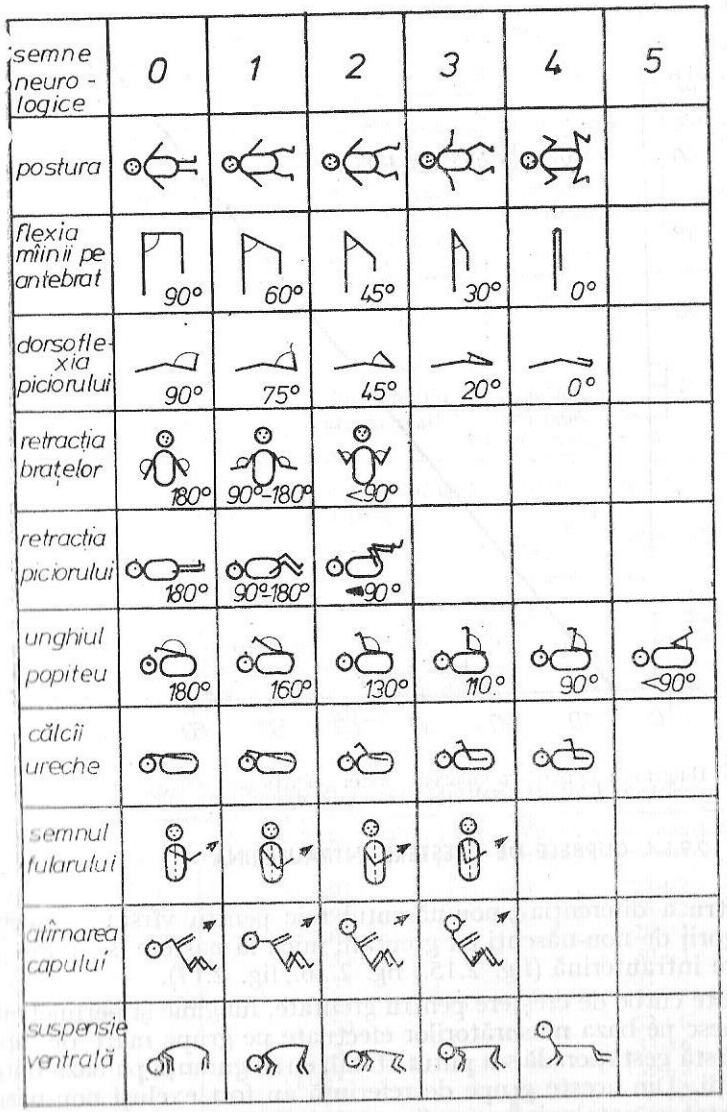


Fig. 2.13 — Criterii neurologice de evaluare a scorului Dubowitz (adaptate de Dubowitz după Amiel-Tison).

tare prin hipoxie al acestuia. Acest scor se poate efectua imediat după naștere (tabelele 2.38 și 2.39)

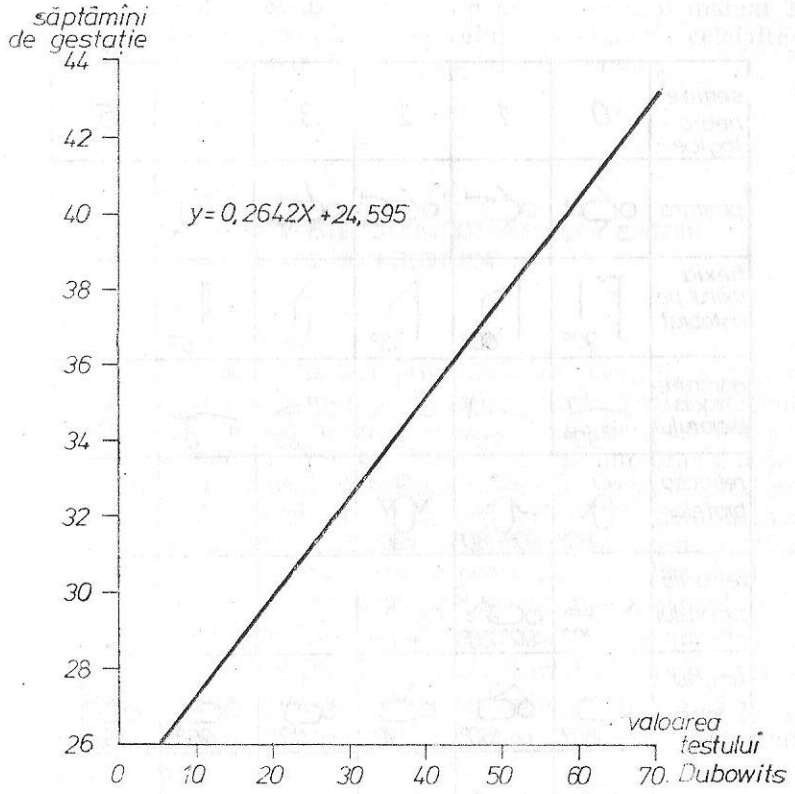


Fig. 2.14. — Diagrama pentru calcularea vîrstei gestaționale cu ajutorul scorului Dubowitz.

2.9.1.4. CURBELE DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ

Pentru a diferenția „nou-născutul mic pentru vîrsta gestațională" de alte categorii de nou-născuți cu greutate mică la naștere se folosesc curbele de creștere intrauterină (fig. 2.15., fig. 2.16., fig. 2.17).

Aceste curbe de creștere pentru greutate, lungime și perimetrul cranian se întocmesc pe baza măsurătorilor efectuate pe grupe mari de nou-născuți a căror vîrstă gestațională s-a putut stabili cu siguranță pe baza datei ultimei menstruații. Din aceste grupe de referință au fost excluși nou-născuții care au prezentat o patologie ce ar fi putut influența grosolan curba creșterii intrauterine (hidrocefalia, anencefalia, nou-născutul din mamă diabetică).

După curbele lui Usher și Mc Lean, se consideră nou născutul cu dezvoltare corespunzătoare vîrstei gestaționale între 3 și 97 percentile; după curbele lui Lubchenco, valorile normale sînt considerate între 10 și 90 de percentile.

Tabelul 2.38

Criterii de evaluare a vîrstei gestaționale; scorul Finnström

Element clinic	1	2	3	4
Opacitatea tegumentelor	numeroase vene și venule vizibile clar mai ales pe abdomen	vene i venule tributare vizibile	cîteva vase mari pe abdomen	cîteva vase mari se văd cu dificultate pe abdomen sau sînt absente
Cartilajul urechii	absent în antitragus	prezent în antitragus	prezent în antihelix	prezent complet în helix
Creste plantare	absente	creste transverse în regiunea anterioară a plantei	prezente în 2/3 anterioară	toată planta cu creste + călcîi
Diametrul orizontal al țesutului mamar	sub 5 mm	5 — 10 mm	> 10 mm	
Forma mamelonului	abia vizibil, fără areolă	bine definit, areola plată	bine definit, marginea areolei proeminentă	
Unghiile	nu ajung la vîrful degetelor	ajung la vîrful degetelor	marginea unghiilor ajunge la vîrful degetelor sau le depășește și este fermă și distinctă	
Părul scalpului	fin, încîlcit, cu aspect lînos	firul gros rigid, cu aspect de șuviță		

Tabelul 2.39

Calcularea vîrstei gestaționale după cele 7 criterii ale lui Finnström

Scorul de maturare	Vîrsta gestațională în zile	Vîrsta gestațională în săptămîni
7	191	27+2
8	198	28+2
9	204	29+1
10	211	30+1
11	217	31
12	224	32
13	230	32+6
14	237	33+6
15	243	34+5
16	250	35+5
17	256	36+4
18	263	37+4
19	269	38+3
20	276	39+3
21	282	40+2
22	289	41+2
23	295	42+1

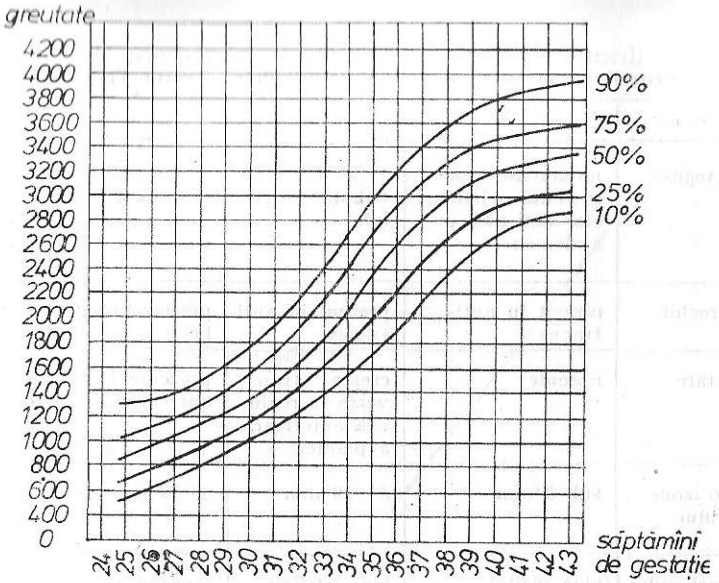


Fig. 2.15. — Curbe de creștere intrauterină pentru greutate, exprimată în percentile (după Lubchenco și colab.).

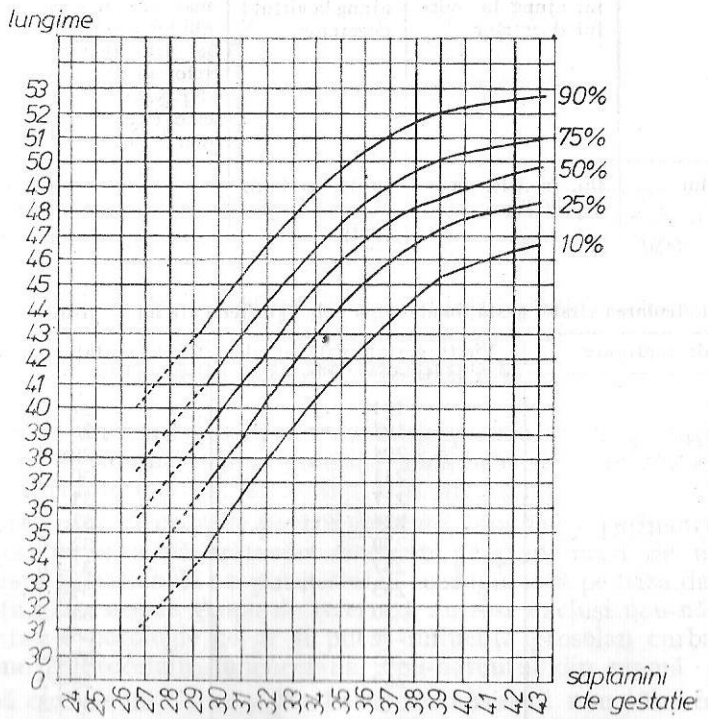


Fig. 2.16. — Curbe de creștere intrauterină pentru lungime, exprimate în percentile (după Lubchenco și colab.).

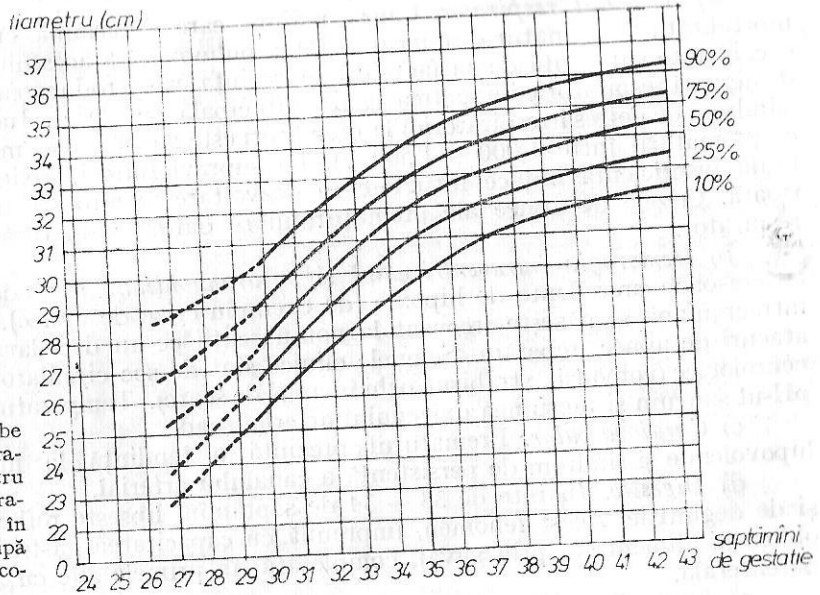


Fig. 2.17. — Curbe de creștere intrauterină pentru perimetrul cranian exprimat în percentile (după Lubchenco și colab.)

2.9.2. PREMATURITATEA

Se consideră prematur nou-născutul cu vîrstă gestațională sub 37 de săptămîni. Greutatea de 2 500 g ca limită de încadrare a prematurității este nesatisfăcătoare, deoarece 1/3 din acești nou-născuți sînt dismaturi, și invers, 10% din nou-născuții cu greutate la naștere mai mare de 2 500 g au vîrsta gestațională mai mică de 37 de săptămîni. Aceștia din urmă, pot fi adinamici, sug prost și au tendință la hipotermie fiind etichetați fals, nou-născuți bolnavi; în realitate fiind vorba de comportamentul obișnuit al unui nou-născut prematur. De asemenea, diabetul matern este asociat cu nașterea prematură; acești nou-născuți, deși mari pentru vîrsta gestațională, pun toate problemele prematurității. Deși se cunosc o serie de factori care pot favoriza producerea nașterii premature, în majoritatea cazurilor nu se poate pune diagnosticul etiologic.

Factorii care pot influența producerea nașterii premature sînt:

— nașteri premature în antecedentele materne
— boli acute materne
— diabet matern
— malformații uterine
— incompetență cervicală
— sarcini survenite la un interval prea scurt
— sarcina multiplă
— placenta *praevia*
— ruperea prematură a membranelor secundară infecției amniotice
— nivel socioeconomic scăzut.

Nou-născutul prematur pune o serie de probleme legate de dificultatea de adaptare la viața extrauterină, secundară imaturității diferitelor organe:

a) *Aparatul respirator.* Cauza majoră care determină creşterea ratei mortalităţii la prematur este incapacitatea pulmonară a acestuia de a secreta o cantitate suficientă de surfactant. Consecinţa este producerea sindromului de detresă respiratorie idiopatică cauză principală de deces. Incidenţa SDR (sindrom de detresă respiratorie) la prematuri este de 10% (cea mai mare fiind la prematurii între 1 000 — 1 500 g). La supravieţuitori, oxigenarea cerebrală insuficientă induce întîrziere în dezvoltarea neuropsihomotorie ulterioară. Crizele de apnee ale prematurului se datoresc imaturării centrului respirator.

b) *Hemoragia intraventriculară şi subarahnoidiană* sînt adesea asociate cu episoade precedente de hipoxie (de exemplu crize de apnee). Hemoragia intracraniană se găseşte frecvent la nou-născuţii ce au decedat cu SDR şi atacuri de apnee repetate. Semnele clinice sînt de şoc circulator cu semne neurologice (convulsii, strabism, ochi în apus de soare). Temperatura corpului, pH-ul sanguin şi tensiunea oxigenului arterial scad.

c) *Cardiovascular.* Prematurul prezintă o tendinţă la hipotensiune, hipovolemie şi sindrom de persistenţă a canalului arterial.

d) *Digestiv.* Înainte de 33 — 34 de săptămîni lipseşte reflexul de supt şi de deglutiţie. Acest fenomen, împreună cu capacitatea gastrică limitată, obligă la alimentaţia prin gavaj, completată în primele zile cu alimentaţia parenterală.

e) *Imaturitatea funcţiilor hepatice* predispune la producerea hiperbilirubinemiei (prin cantitate redusă de glucuronil—transferază) şi la predispoziţia de acumulare (cu efecte toxice) a unor droguri (cloramfenicolul). Icterul nuclear apare la nivele mai mici ale bilirubinemiei serice. Imaturitatea hepatică se mai traduce prin hipoproteinemie (edeme) şi hipoprotrombinemie (tendinţă ca hemoragii).

f) *Imaturitatea renală* determină dezechilibru. în eliminarea ureei, clorurilor şi fosfaţilor precum şi încărcarea cu radicali acizi.

g) *Hipocalcemia şi hipoglicemia* (nivel sanguin al glucozei sub 20 mg%)

h) *Hipotermia* determinată de dificultăţi atît în producerea cît şi în conservarea căldurii (suprafaţă corporală mare în raport cu greutatea).

i) *Predispozitia la infecţii* ţine atît de o imaturitate imunologică (activitate bacteriostatică şi bactericidă a sîngelui şi activitate fagocitară a leucocitelor reduse, nivel de IgG diminuat cît şi de prezenţa anumitor handicapuri nespecifice: dificultăţi în alimentaţie cu tendinţă la aspiraţie pulmonară, manevrări şi explorări multiple, cateterizări şi perfuzii prelungite, apa din incubator etc. Deşi infecţia severă ameninţă prematurul (septicemie, meningită) utilizarea profilactică de rutină a antibioticelor este nerecomandabilă. Se indică mare atenţie în depistarea foarte precoce a unor semne de infecţie (vezi punctele 2.11.7. pag. 361).

Din punct de vedere practic şi al măsurilor de îngrijire care trebuie luate, nou-născuţii prematuri se împart în următoarele 3 categorii.

2.9.2.1. CATEGORII DE PREMATURI

I. Prematurul de 26—30 săptămîni (850—1 250 g). Aceste naşteri se vor dirija spre o maternitate care dispune de o secţie de terapie intensivă neonatală. Se va interveni precoce pentru a se corecta toate deficienţele de

adaptare menţionate mai sus. Se va împiedica apariţia hipoxiei prin monitorizarea permanentă a PO_2 arterial şi, dacă este necesar, se va aplica un sistem de ventilaţie asistată (C.P.A.P., intubaţie), în scopul prevenirii complicaţiilor catastrofale (hemoragia ventriculară). Mortalitatea este între 30—100%.

II. Prematurul de 30—34 săptămîni (1 250—2 000 g). Prevenirea membranei hialine, prevenirea hipoxiei, protezarea respiratorie, prevenirea hipotermiei şi alimentaţia parenterală au îmbunătăţit foarte mult rata de supravieţuire şi calitatea dezvoltării neuropsihice ulterioare la acest grup de copii. Mortalitatea este între 10—40%.

III. Prematurul de 34—37 săptămîni (2 000—2 500 g). Majoritatea acestor copii evoluează favorabil, nefiind necesară internarea într-un serviciu de terapie intensivă. Tehnicile de îngrijire se vor axa pe administrarea alimentaţiei în scopul obţinerii unor curbe de dezvoltare apropiate de creşterea intrauterină. Mortalitatea este între 5 şi 10%.

La prematurul foarte mic curba de creştere, raportată la vîrsta gestaţională, se va menţine sub 10 percentile. Ritmul de creştere va rămîne ulterior sub 10 percentile chiar la vîrsta şcolară.

2.9.2.2. PROGNOSTIC ŞI CAUZE DE DECES LA PREMATUR

Prognosticul la nou-născutul prematur este proporţional cu greutatea la naştere şi durata gestaţiei. Cel mai rău prognostic îl au nou-născuţii care sînt şi prematuri şi mici pentru dată (au greutatea inferioară faţă de cea anticipată pentru perioada de gestaţie calculată).

La categoriile de prematuri cu cea mai mare mortalitate se înregistrează şi handicapurile cele mai multe la supravieţuitori. Prematuritatea reprezintă cauza principală de mortalitate neonatală. Sînt cunoscute trei vîrfuri de mortalitate:

— cel mai mare vîrf în primele 24 de ore prin insuficienţă respiratorie;

— un vîrf mai redus în următoarele 24 de ore în urma bolilor pulmonare şi hemoragia ventriculară;

— un al treilea vîrf mai mic şi mai tardiv dat de infecţii.

La examenul necroptic de multe ori nu există o cauză evidentă de moarte (la prematuri), ceea ce sugerează că ar putea fi vorba de imaturitatea funcţiilor fiziologice, incompatibilă cu viaţa. Principalele cauze de mortalitate: hipoxia (cu urmările sale), hemoragia intracraniană (mai ales intraventriculară), SDR, infecţii şi malformaţii congenitale, discrazii sanguine.

2.9.2.3. PREVENIREA PREMATURITĂŢII

Măsurile de prevenire a prematurităţii constituie o problemă de mare actualitate. Se pare că poate fi rezumată prin expresia „promovarea stării de sănătate a femeii gravide", ceea ce implică condiţii adecvate de locuinţă, de muncă, nutriţie bună, condiţii igienice de viaţă (educaţie sanitară) şi urmărirea atentă a sarcinii, în vederea depistării şi tratării oricărui incident patologic ce ar putea surveni.

2.9.2.4. TRATAMENTUL PROFILACTIC AL PREMATURILOR

Este necesară o perfectă colaborare cu obstetricianul pentru prevenirea hipoxiei neonatale, a hemoragiilor, asigurarea căldurii necesare în timpul transportului, pentru o manipulare minimă a prematurului și anume numai de către un personal bine instruit.

A. Menținerea căldurii: a) prematurul este plasat în incubator (de unde este scos numai cînd este necesar) la o temperatură de 32,5—35,5°C; *b)* controlul repetat al temperaturii incubatorului și a temperaturii prematurului (pînă la stabilizarea ei la 36,7°C); *c)* controlul umidității (50—65%).

B. *Menținerea respirației: a)* echipament de reanimare adecvat în sala de travaliu și secția de nou-născuți, încadrat cu personal bine instruit care să știe să-l folosească; *b)* metode corecte de reanimare în caz de hipoxie (vezi punctul 2.4.3.1); *c)* oxigenoterapie, în caz de cianoză; d) observarea atentă a prematurului în primele zile, pentru depistarea SDR., crizelor de apnee, a cianozei, stridorului, convulsiilor.

C. *Prevenirea infecțiilor: a)* secție separată, cu spații mai mari pentru fiecare prematur; *b)* personal separat de restul secției de nou-născuți; *c)* spălarea frecventă a mîinilor (înainte și după manipularea prematurului); *d)* posibilități de izolare în cadrul secției; *e)* dezinfecția incubatoarelor, chiuvetelor, sterilizarea incubatoarelor, schimbarea filtrului, a izoletelor, a instrumentarului, tubulaturii, controlul bacteriologic al eficienței acestor măsuri, spălarea pereților încăperii, sterilizarea rufăriei.

D. *Alimentația corectă* este posibilă numai cu ajutorul unui personal cu experiență. Se vor evita oboseala prematurului, precum și aspirația (cu prilejul alimentației). Se acceptă, în general, o alimentație precoce, la 4—8 ore de la naștere, care ar scădea hipoglicemia, hiperbilirubinemia și catabolismul excesiv.

Prematurii mai mari de 2 250 g care nu au dificultăți respiratorii se vor alimenta la sîn. La cei mai mici, se practică gavaj cu sonda introdusă pe nas (vezi punctul 2.8.).

2.9.2.5. COMPLICAȚIILE PREMATURITĂȚII

Cele mai importante complicații ale prematurității sînt:

A. *Sindromul de detresă respiratorie idiopatică* (maladia membranei hialine, MMH) (vezi punctul 2.11.1.1.);

B. *Hemoragia intraventriculară* (vezi punctul 2.11.13.1.);

C. *Retinopatia prematurității* (fibroplazia retrolentală) este o retinopatie a prematurului cîntărind mai puțin de 1 200 g, care este născut înainte de 34 de săptămîni de gestație. Abia în a 6-a decadă a secolului nostru s-a descoperit că boala e secundară efectelor toxice ale oxigenoterapiei la prematurii cu maladia membranei hialine. Ulterior s-au descris și cazuri la nou-născuți fără expunere de oxigen suplimentar. În prezent se admite că riscul este crescut o dată cu durata expunerii la oxigen. Întîi apare spasmul arterelor retiniene, apoi dilatația, tortuozitatea lor, edem și hemoragie, detașarea retinei și în sfîrșit proliferarea fibrovasculară cu ocluzia pupilei printr-o masă albicioasă și pierderea vederii. Primele semne apar la 3 — 4 săptămîni.

Oftalmologul are un rol deciviv în depistarea precoce a bolii la nou-născuții cu risc.

Proba experimentală a rolului oxigenului a venit de la observațiile lui Ashton (1953) asupra pisicilor nou-născute. Acestea au fost alese pentru că vasele retinei lor sînt aproximtiv în aceleași faze de dezvoltare ca fătul uman de 7 luni. Dacă acești pui de pisică sînt expuși la concentrații mari de oxigen, vasele lor retiniene suferă o intensă vasoconstricție. Dacă ulterior aceste vase sînt expuse la concentrația oxigenului din aerul atmosferei, vasele retiniene prezintă o mare vasodilatație, urmată de proliferarea dezordonată de vase de neoformație. La nou-născutul uman aceeași secvență de evenimente este în relație directă cu gradul imaturității, tensiunea oxigenului arterial și durata expunerii (J. H. Hutchison). În cele din urmă unele din vasele de neoformație încep să crească în sens anterior în umoarea vitroasă, către cristalin. Apare edem retinian, care este urmat de detașarea periferică a retinei, cînd boala e ireversibilă. În stadiul final, detașarea retiniană este completă; de partea posterioară a cristalinului se lipește retina răsucită. Acum se poate vedea cu ochiul liber o masă retrolentală de țesut fibros (în spatele unui cristalin clar).

În cazuri severe, boala este bilaterală, cu microftalmie, cameră anterioară micșorată, pupilă mică și neregulată și pierdere importantă a vederii. Strabismul și glaucomul sînt frecvente. Există incidență crescută de întîrziere mentală și paralizie cerebrală la acești copii.

Nu există nici un tratament eficient în fibroplazia retrolentală progresivă. Tratamentul preventiv constă în monitorizarea strictă a PaO_2 (la prematurul ținut în incubator sau/ și ventilat artificial) care trebuie menținută între 50 — 90 torr (mmHg). Vitamina E, cu rol antioxidant, este utilă în prevenirea sau ameliorarea bolii: ea se administrează la toți prematurii ce primesc oxigenoterapie.

D. *Hiperbilirubinemia cu bilirubină indirectă*, ce poate atinge nivele de 200 — 240 mg%, cu pericol de icter nuclear (la prematurii ce au supraviețuit M.M.H.). Incidența de icter nuclear este crescută prin administarea de vitamină K, sulfamide și novobiocină.

E. *Anemia precoce a prematurului* trebuie deosebită de anemia hipocromă feriprivă pentru care prematurul este excesiv de susceptibil după vîrsta de 4 luni (aceasta este anemia tardivă a prematurului, care, spre deosebire de cea precoce, poate fi prevenită, sau tratată cu fier). Nivelul Hb din sîngele venos al cordonului atît la nou-născutul la termen cît și la prematur este foarte înalt (19 — 21 g%). La toți nou-născuții există o scădere rapidă în primele săptămîni de viață: din cauza saturației mari cu oxigen a sîngelui la nou-născutul cu o funcție pulmonară bună, nivelul eritropoietinei scade (și în măduvă există o relativă inactivitate eritropoietică). Hb circulantă scade cu 1% în fiecare zi. Însă, rata scăderii concentrației hemoglobinei depinde și de viteza creșterii în greutate. Cum viteza creșterii la prematuri este mai mare, există o scădere exagerată a concentrației hemoglobinei. Pe lîngă scăderea eritropoietinei (datorită „relativei hiperoxii"), există o creștere a volumului sanguin, care este paralelă cu greutatea și care, în aceste condiții, duce la o hemodiluție „fiziologică".

Un nivel de hemoglobină de 8 g% nu este neobişnuit la 6 — 8 săptămîni (la prematur). Această anemie precoce a prematurului este normocromă. Vindecarea se produce atunci cînd măduva începe să răspundă la nivelul scăzut de oxigenare al ţesuturilor (hipoxie anemică). Cum însă creşterea continuă cu rapiditate, această creştere spontană a concentraţie de hemoglobină este lentă. Vindecarea spontană este posibilă, dacă există depozite corespunzătoare de fier, după vîrsta de 6 — 8 săptămîni. Această anemie precoce fiziologică nu necesită a fi tratată cu fier. Se administrează numai dozele preventive de fier 1 mg/kg zi de fier metalic (elementar), începînd de la vîrsta de 2 săptămîni, pentru ca depozitele să fie adecvate atunci cînd începe vinderarea spontană (după 6 — 8 săptămîni).

Cînd la această anemie se adaugă o infecţie sau o hemoragie este indicată transfuzia de sînge.

2.9.2.6. CRITERII PENTRU EXTERNARE

Prematurul este externat cînd: *a*) greutatea minimă este de 2 300 g; *b*) creşterea ponderală este regulată; *c*) starea generală este bună; *d*) acasă există condiţii satisfăcătoare.

Prepararea pentru externare se face de cînd prematurul este în maternitate (mamele participă la prepararea alimentelor — în caz de alimentaţie artificială — şi la îngrijirile copilului).

Îngrijirea şi urmărirea la domiciliu se face de către soră şi medic, după un plan individualizat de supraveghere medicală.

2.9.3. COPILUL MIC PENTRU VÎRSTA GESTAŢIONALĂ. DISMATURITATEA

Aproximativ 1/3 din nou-născuţii cu greutate mică la naştere, sub 2 500 g sînt mici pentru vîrsta gestională, situîndu-se pe curbele de creştere intrauterină sub 10 percentile. Deşi eterogen din punct de vedere etiologic, aceşti nou-născuţi pun aceleaşi probleme de patologie şi tratament. Pentru denumirea lor se folosesc o multitudine de termeni; preferinţa pentru unul dintre aceştia reprezentînd mai mult o modă decît un avantaj real: Întîrziere în dezvoltarea intrauterină *(Intrauterine growth retardation)*, mic pentru vîrsta gestaţională *(Small for gestational age), small — for — date, light — for date)* dismaturitate, malnutriţie fetală (malnutriţia intrauterină) şi sindrom de insuficienţă placentară.

Dacă factorul care determină dismaturitatea va acţiona precoce, în perioada de multiplicare a celulelor fetale (hiperplazie), se va produce o scădere totală a numărului acestora. În această eventualitate este vorba de o distrofie *„cronică"* sau *„armonică"*, care influenţează proporţional toţi parametrii de dezvoltare a fătului (greutate, lungime, perimetru cranian, perimetru toracic).

Cînd factorii distrofianţi acţionează numai în ultimele săptămîni de gestaţie, în care predomină creşterea volumului celular (faza hipertrofică), se va produce o diminuare a volumului acestora. Ritmul de dezvoltare al diferitelor organe fiind diferit, gradul lor de afectare va fi diferit. Astfel, suprarenalele, ficatul, splina şi timusul vor fi afectate precoce; pe cînd creierul, scheletul,

pulmonul şi cordul vor fi afectate tardiv. În aceste împrejurări, dezvoltarea perimetrului cranian nu va fi influenţată, distrofia se numeşte *„acută"* sau *„disarmonică"* şi va avea un prognostic de dezvoltare neuropsihic mai bun.

2.9.3.1. COMPOZIŢIA CORPULUI DISMATURULUI

Este o mare variaţie în gradul afectării diferitelor organe în cursul creşterii fetale. Creierul şi cordul sînt mai mari (în comparaţie cu nou-născutul cu greutate similară, care are însă greutatea corespunzătoare vîrstei gestaţionale). Invers, ficatul, plămînii şi timusul sînt mai reduse de volum.

Din disproporţia dintre creier (a cărui greutate nu este afectată) şi ficat (a cărui greutate este mult redusă şi în mod corespunzător şi depozitele de glicogen) din faptul că la nou-născut creierul consumă aproape exclusiv glucide, rezultă frecvenţa şi gravitatea hipoglicemiei dismaturului. De asemenea rezistenţa la asfixia neonatală este scăzută prin depozitele scăzute de glicogen hepatic şi cardiac.

Creierul pare cruţat de întîrzierea creşterii fetale; cu metode sofisticate Dobbing (1974), a arătat însă că la om, creierul suferă două perioade de accelerare a creşterii: de la 15 la 20 săptămîni şi de la 30 de săptămîni prenatal pînă la 18 luni (vîrstă postnatală).

Dezvoltarea creierului este mai vulnerabilă în perioadele de creştere rapidă. Momentul apariţiei întîrzierii creşterii fetale poate avea un rol critic în prognosticul funcţie intectuale.

Deşi dismaturitatea se poate produce în orice moment al dezvoltării fetale, factorii etiologici acţionînd mai ales în ultimele luni de gestaţie, majoritatea nou-născuţilor cu malnutriţie fetală au o vîrstă gestaţională aproape de termen.

2.9.3.2. ETIOLOGIA DISMATURITĂŢII

Factorii responsabili de producerea dismaturităţii sînt (tabelul 2.40):

A. *Materni*: *a*) statură mică: <153 cm; *b*) subnutriţie; *c*) hipoxie (cardiacă; pulmonară; anemie); *d*) vasculari (toxemie, hipertensiunea esenţială, boli renale, diabet accentuat, fumat; *e*) droguri, alcool.

B. *Placentari*: *a*) implantaţie anormală; *b*) infarcte; *c*) anomalii structurale sau funcţionale

C. *Fetali*: *a*) anomalii cromosomale (trisomie 18); *b*) genetice *c*) infecţie cronică intrauterină *(TORCH)*; *d*) gemelaritate; *e*) arteră ombilicală unică (1%); *f*) anomalii congenitale (cardiace, renale).

Tabelul 2.40

Frecvenţa factorilor etiologici în producerea dismaturităţii

Cauze (după Danes)	Procente
Variaţii normale	10
Anomalii cromosomale şi alte anomalii congenitale	10
Infecţia cronică intrauterină	5 (?)
Hipotrofia uterină	1
Modificări placentare şi ale cordonului ombilical	2
Boli vasculare materne (diabet, cardiopatie, disgravidie hipertensivă)	35
Droguri, medicamente, fumat	5
Alte cauze	32

Nou-născuții cu greutate mică determinată genetic sînt incluși, pe baza curbelor de creștere intrauterină în mod artificial printre dismaturi. Ei nu au semne clinice de malnutriție și nici nu pun probleme de patologie specifice dismaturității. Această afirmație este valabilă, și în sens invers, pentru nou-născuții cu greutate mare determinată genetic, dar care prezintă semne clinice de dismaturitate.

În general, proporția de dismaturi prin cauze intrinseci (malformații ereditare, infecții cronice intrauterine) este foarte mică, din punct de vedere etiologic predominînd cauzele extrinseci.

S-a demonstrat că următorii patru factori au o legătură directă cu dismaturitatea: *a*) fumatul (frecvența dismaturității de 2 — 3 ori mai mare decît la nefumătoare); *b*) femeia care a avut un copil dismatur (sugerînd factori genetici). Nu există o legătură evidentă între înălțimea părinților și producerea dismaturității; *c*) femeia mai gracilă este predispusă să nască un dismatur, acest lucru nefiind legat de factorii socioeconomici, dietă sau fumat; *d*) dintre infecțiile cronice congenitale care produc dismaturitate, mai ales, citomegalia și rubeola.

Bolile cronice materne, nivelul socioeconomic scăzut și malnutriția (în afara malnutriției severe din ultimele luni de sarcină) nu au o relație evidentă cu dismaturitatea. De asemenea, toxemia gravidică (în afara formelor severe de preeclampsie și eclampsie) joacă un rol puțin important.

Nu există întotdeauna o concordanță între leziunile placentare și distrofia intrauterină; adesea, infarcte mari placentare nu produc o distrofie severă, și invers. Placenta nu este un factor frecvent asociat, păstrîndu-se de obicei, o proporție făt/placentă normală de 6: 1.

Toxoplasmoza, luesul și infecțiile bacteriene materne produc nașteri premature.

În cadrul sarcinii gemelare, mai ales după 34 de săptămîni de gestație, poate exista o cauză evidentă de dismaturitate: transfuzia feto-fetală. Această cauză de dismaturitate este, însă, extrem de rară și se însoțește de anemia geamănului dismatur (în contrast cu policitemia care este tipică).

Alt grup de dismaturitate cu etiologie evidentă este cel întîlnit la nou-născutul cu arteră ombilicală unică (frecvența de 1% din totalul nașterilor).

2.9.3.3. ASPECTUL CLINIC AL DISMATURULUI

La jumătate din cazurile de dismaturitate este evidentă o diminuare a țesuturilor moi concomitentă cu scăderea în greutate. Dismaturul este fragil și cu aspect emaciat.

La dismaturii care nu prezintă acest aspect emaciat reducerea țesutului gras subcutanat este totdeauna prezentă.

Masa musculară este scăzută pe obraji, membre și fese. În cazul dismaturității disamornice craniul este mai mare, în contrast cu restul corpului, iar cînd creșterea în lungime nu este afectată, aspectul este de „copil deșirat". *Tegumentele* sînt subțiri, uscate, fisurate cu descuamare în lambouri pe plante. *Bontul ombilical* este subțire, impregnat cu meconiu, avînd o colorație galben-brună și se usucă rapid. *Coastele* sînt evidente pe toată lungimea lor. *Abdomenul* este escavat (suspiciune de hernie diafragmatică).

Părul capului este subțire, iar suturile oaselor craniene sînt largi prin întîrzierea creșterii țesutului osos și nu prin creșterea presiunii intracraniene.

O parte din dismaturi sînt viguroși și activi după naștere (în special dacă sînt comparați cu prematurii cu aceeași greutate). Acest aspect alert (nou-născutul părînd flămînd) este specific pentru dismaturul cu vîrsta gestațională apropiată de termen. Din contra, dismaturul cu asfixie la naștere, acidoză sau hipoglicemie este letargic. La această ultimă categorie de dismaturi apar frecvent, în primele două zile după naștere, crize de apnee.

Tremurăturile extremităților sînt adesea prezente și sînt secundare hipoglicemiei (și eventual hipocalcemiei care se asociază frecvent). Aceste tremurături au amplitudine mare și se deosebesc de tremurăturile fine ale prematurilor. În lipsa edemului cerebral, crizele convulsive sînt rare.

Dismaturul pune la naștere următoarele probleme:

A. *Asfixia la naștere*. 2/3 din cazurile de asfixie la naștere, exceptînd anomaliile de travaliu, sînt înregistrate la dismaturi. Prezența asfixiei la naștere se însoțește de un scor Apgar mic și se asociază cu aspirația de meconiu, detresă respiratitorie, pneumotorax și cardiomegalie. În primele 48 de ore poate apărea edemul cerebral însoțit de crize convulsive.

B. *Hemoragie pulmonară* (lichid sanguinolent în căile respiratorii). Boala apare între 2 și 4 zile și este aproape totdeauna fatală. Patogenia este insuficiența cardiacă stîngă, care duce la edem pulmonar hemoragic. De obicei apare la nou-născuții care au avut și alte suferințe la naștere (asfixie, sindrom de aspirație de lichid amniotic).

C. *Hipoglicemia* este rezultatul rezervelor scăzute de glicogen din ficat și a țesutului gras subcutanat (în disproporție cu creierul „cruțat" de malnutriție fetală — organ care consumă glucoză). La nou-născutul normal creierul este de 3 ori mai greu ca ficatul; la dismatur creierul poate fi de 7 — 8 ori mai greu ca ficatul (J. H. Hutchison). Hipoglicemia poate fi prezentă chiar în lipsa semnelor clinice (asimptomatică). Glicemia este de obicei normală în momentul nașterii, scăzînd ulterior (2 — 36 ore) sub 30 — 10 mg% dacă nou-născutul nu este alimentat precoce. Hipoglicemia, odată instalată, produce o depresiune importantă însoțită de crize de apnee. Mai pot apărea tremurături, convulsii generalizate, paloare, refuzul alimentației. Dismaturitatea prin gemelaritate nu se însoțește de hipoglicemie.

D. *Hipocalcemia*. Se asociază cu hipoglicemia, mai ales la dismaturul care a prezentat hipoxie la naștere, și se datorește hipoparatiroidismului tranzitor.

E. *Hipotermia*. Datorită scăderii țesutului subcutanat și creșterii suprafeței corporale dismaturul prezintă instabilitate termică. Cu toate acestea, în comparație cu prematurul de aceeași greutate, dismaturul este capabil să producă o cantitate mai mare de căldură (pe baza metabolismului mai crescut de la nivelul țesutului cerebral). De asemenea avînd o cantitate mai mare de grăsime brună (care începe să se formeze de la vîrsta de 20 — 30 de săptămîni), și un tonus mai crescut al flexorilor (cu diminuarea suprafeței de pierdere calorică) dismaturul are o rezistență la hipotermie mai bună decît prematurul. În condițiile hipoglicemiei, prin diminuarea metabolismului cerebral, aceste avantaje de adaptare la hipotermie sînt anulate.

F. *Sindromul de hipervîscozitate sanguină. (High hematocrit syndrome).* Acest sindrom se datorește policitemiei secundare hipoxiei cronice intrauterine și unui volum relativ mai mare al hematiilor. În condițiile în care hematocritul ajunge la 70% apar semne clinice de suferință manifestate prin geamăt, tahicardie, insuficiență cardiacă, crize convulsive.

G. *Malformatii congenitale.* Malformații sînt mai frecvent întîlnite la nou-născutul cu dismaturitate „armonică". Riscul malformativ al acestui grup de copii crescînd pînă la 10—20 de ori comparativ cu nou-născutul normal (de exemplu cardiopatiile congenitale se întîlnesc cu o frecvență de 6‰ la această categorie de dismaturi).

H. *Modificări biologice.* În afară de hipoglicemie și hipocalcemie, dismaturitatea mai este însoțită de următoarele modificări biologice:

a) *Hiperhidratarea.* Deși aspectul clinic al nou-născutului sugerează o deshidratare, dismaturitatea se caracterizează prin exces al apei totale a organismului, și anume, a spațiului extracelular. Gradul de hiperhidratare este proporțional cu severitatea malnutriției. Concomitent se produce o diminuare a volumului celular, atît pe seama apei intracelulare, cît și a substanțelor solide.

b) *Acidoza mixtă.* Dacă dismaturitatea nu este foarte accentuată, acidoza prezentă imediat după naștere este compensată, în primele 24 de ore de alcaloza respiratorie (nu se va administra, de rutină bicarbonat, decît sub control Astrup). Persistența acidozei la 12 ore de la naștere (în cadrul sindromului postacidotic), este un semn de prognostic nefavorabil.

I. *Radiografia pulmonară* evidențiază atrofia timusului, cu pedicul vascular subțiat și hipertransparență pulmonară cu

Tabelul 2.41

Tabel comparativ cu problemele puse de prematur și dismatur* (după Klaus)

	Prematur	Dismatur
Greutate la naștere pentru aceeași vîrstă gestațională	normal	scăzut
Scăderea în greutate	5—10%	0 și 5%
	recuperare lentă	recuperare rapidă
Pulmonar	membrană hialină	aspirație meconiu
		pneumotorax
Crize de apnee	+++	±
Infecții (congenitale)	±	++
Hiperbilirubinemie	+++	+
Hipoglicemie	+	+++
Hipocalcemie	+	+
Hematocrit	normal/scăzut	normal/crescut
Malformații congenitale	±	+++
Hemoragie cerebrală	+++	+
Persistența circulației fetale	+	++
Dezvoltare ulterioară	normală	recuperare pînă la 6 luni/ rămîne mic

* Dismaturul cu vîrstă gestațională foarte mică pune probleme asemănătoare cu prematurul.

desen bronhovascular puțin pronunțat (spre deosebire de nou-născutul la termen, cu desen pulmonar pronunțat). Coastele sînt subțiri dar bine calcificate.

În opoziție cu aceste modificări, este excepțională pneumonia cu membrană hiliană (numai dacă dismaturul nu este și foarte prematur) și a icterului accentuat (cu excepția sindromului TORCH).

2.9.3.4. TRATAMENTUL DISMATURITĂȚII

Atunci cînd dismaturitatea nu este accentuată, nou-născutul nu pune probleme deosebite în perioada perinatală. El trebuie investigat paraclinic și examinat clinic atent pentru a pune în evidență eventuale malformații congenitale.

În dismaturitatea gravă, se produc leziuni severe înainte de naștere. Obstetricianul va recunoaște aceste cazuri și, în condițiile unei curbe nefavorabile a estriolului urinar matern, la o vîrstă gestațională de peste 35 de săptămîni, va întrerupe sarcina înainte de termen. Rolul pediatrului constă în a corecta hipoglicemia, acidoza, policitemia, edemul cerebral și în a diagnostica o eventuală infecție cronică intrauterină sau anomalie congenitală.

Imediat după naștere, se va preveni pneumonia prin aspirație de meconiu, prin aspirarea traheală a lichidului amniotic inhalat. Se va preveni *stress*-ul hipotermic prin plasarea nou-născutului în condiție de neutralitate termică.

La toți nou-născuții cu dismaturitate accentuată se va administra în perfuzie glucoză 10%, 60 ml/kg, fără a ține cont de valoarea glicemiei inițiale (care poate fi normală) sau de lipsa semnelor clinice de hipoglicemie. Se va menține perfuzia pînă cînd alimentația p.o. devine bine tolerată.

În condițiile persistenței acidozei, pH <7,25 la 2 ore de la naștere, se va adăuga perfuziei cu soluție de glucoză și bicarbonat de sodiu soluție semimolară în doză de 2 mEq/kg/24 ore.

În prezența tulburărilor neurologice secundare edemului cerebral, se va administra manitol, sol. 10%, 1 g/kg. Administrarea medicamentelor anticonvulsivante (diazepam, fenobarbital) este greu de controlat în condițiile unui nou-născut deprimat prin hipoxie cronică intrauterină.

Răspunsul la tratament nu este totdeauna previzibil în condițiile în care o serie de organe sînt deteriorate de hipoxie. Prognosticul este rezervat, ținînd de leziunile cerebrale produse în ultimele luni de sarcină sau în timpul travaliului, de edemul cerebral, de crizele convulsive și de hipoglicemie.

Dismaturul are o capacitate gastrică enormă (45 ml/masă în ziua a 3-a de la naștere și la o greutate de 1 500 g) comparativ cu un prematur de aceeași greutate și de aceeași vîrstă (15 ml/masă). El începe să crească în greutate înainte ca rata calorică să ajungă la 100 cal/kg sugerînd mai mult o rehidratare decît o creștere a țesuturilor; continuă să crească bine cu o rație calorică de 150—200 cal/kg, mult mai accelerat decît prematurul cu aceeași greutate. Totuși, curba ponderală, raportată la vîrsta gestațională, nu va depăși niciodată, 10 percentile. Această proporție se va menține chiar la vîrsta școlară.

Dismaturul care nu are o creștere bună în greutate, poate avea o acidoză metabolică tardivă ce se va corecta prin administrare *per os*, de bicarbonat

sol. 4,2%, 2 — 3 ml kg/zi. De asemenea, în aceste împrejurări se va căuta o eventuală malformație congenitală neevidentă clinic.

Anemia secundară creșterii rapide se poate preveni prin administrare de Fe. Fierul se va administra *per os* în cantitate de 1 mg Fe^{II} activ/kg/24 ore-respectiv cîte 5 picături/24 ore din următoarele preparate: Poly-Vi-Sol-Iron C-Ferro, Fer-in-sol, Ferrlecit.

De asemenea se produc demineralizări osoase cu fracturi spontane la vîrsta de 1 lună.

Comparativ cu ceilalți nou-născuți, dismaturul nu prezintă o rată crescută de infecții în perioada neonatală.

În afara asocierii malformațiilor congenitale, sau a infecției cronice intrauterine, mortalitatea perinatală a dismaturului este de 0,2%, reprezentînd 15% din totalul nou-născuților născuți morți și 5% din decesele neonatale.

Nou-născutul dismatur avînd o toleranță digestivă mai crescută decît a prematurului de aceeași greutate se poate externa mai devreme decît acesta. La domiciliu dismaturul necesită o supraveghere specială din partea anturajului, moartea subită survenind, în primele 6 luni de viață, mult mai frecvent decît la nou-născutul normal. Se pare că aceasta se produce prin tulburări de ritm cardiac ce survin pe fondul unei miocardoze cronice produsă în perioada intrauterină de factorii dismaturizanți.

2.9.4. COPILUL MARE PENTRU VÎRSTA GESTAȚIONALĂ

Acești nou-născuți au o greutate la naștere peste 90 percentile pentru vîrsta lor gestațională.

Etiologie: a) constituțional, b) mamă diabetică, (stadiul A—C), c) transpoziția marilor vase, d) eritroblastoza fetală, e) transfuzie intrauterină.

Această categorie de nou-născuți pun la naștere următoarele probleme: traumatism obstetrical la nivelul SNC sau al nervilor periferici, fractură de claviculă, hipoglicemie și policitemie.

Conduită generală: se va institui o alimentație precoce: eventual PEV cu glucoză 10%, 60 ml/kg/24 ore (vezi Copilul născut din mamă diabetică), pag. 387.

2.9.5. POSTMATURITATEA

Nou-născuții cu vîrsta gestațională mai mare de 42 săptămîni se consideră postmaturi. În majoritatea cazurilor, etiologia este necunoscută. Postmaturitatea poate fi cauzată de anencefalie sau se poate asocia cu trisomia 18. Din punct de vedere clinic, lungimea și perimetrul cranian nu sînt modificate, dar deficitul ponderal este evident. Se deosebesc de dismaturi prin faptul că pînă la vîrsta de 42 de săptămîni au o evoluție normală intrauterină, pierderea în greutate survenind după acest interval.

2.9.5.1. CLASIFICAREA POSTMATURITĂȚII (după Clifford)

Stadiul I:
— tegumente încrețite, descuamate, fisurate
— scăderea țesutului subcutanat
— tegumentele „largi", cu falduri
— copil alert, cu privire vie

Stadiul II, se adaugă la semnele din stadiul I următoarele semne:
— tegumentele impregnate cu meconiu
— uneori asfixie la naștere

Stadiul III. La semnele indicate la stadiile I și II se adaugă:
— bontul ombilical și unghiile impregnate cu meconiu
— deces fetal și neonatal.

2.9.5.2. TRATAMENT

Prenatal. Stabilirea cu exactitate a vîrstei gestaționale, pe baza ultimei menstruații și prin ultrasonografie, precum și măsurarea valorilor estriolului urinar, amnioscopie, testul la oxitocină. Terminarea sarcinii prin operație cezariană, dacă vîrsta gestațională a trecut de 42 de săptămîni și nou-născutul prezintă semne de suferință intrauterină. Monitorizarea fetală în timpul travaliului este obligatorie.

Postnatal. Aspirația meconiului din trahee pentru a preveni producerea bronhopneumoniei de aspirație. Alimentație precoce, eventual P.E.V. cu glucoză 10%, prevenirea hipoglicemiei și tratamentul sindromului de hiperviscozitate sanguină.

2.9.6. PROGNOSTICUL NOU-NĂSCUTULUI CU GREUTATE MICĂ

În centre bine dotate tehnic se notează creșterea ratei de supraviețuire a prematurilor foarte mici (< 1 500 g) care variază azi între 50 și 75%. În condiții de îngrijire curentă, însă, prezentă în majoritatea maternităților ce nu dispun de centre supraspecializate, mortalitatea acestor copii este mare (circa 2/3 din rata mortalității infantile este dată de prematuri, chiar în unele țări dezvoltate).

În S.U.A. maternitățile se împart din acest punct de vedere în 3 grupe (N. Paneth): maternități de nivel 3 (care au unități specializate pentru terapie intensivă la nou-născut), de nivel 2 (care au posibilități de îngrijire pentru majoritatea prematurilor) și de nivel I (fără facilități speciale pentru nou-născuții prematur). Numai în unitățile de nivel 3 s-a reușit scăderea mortalității prematurilor. Dar, într-un studiu populațional amintit (N. Paneth și colab., 1982), doar 34% din prematurii studiați au fost născuți în aceste unități supraspecializate (zise de nivel 3). Într-un studiu de asemenea recent (Benett Britton și colab., 1981), se exprimă îndoiala asupra justificării terapiei intensive la prematurii sub 800 g.

Sechelele neurologice și nivelul de inteligență al acestor copii a fost studiat de Davies și Stewart (1975), iar la noi în țară de prof. dr. G. Goldiș și Stela Eskenazy.

Diverși factori contribuie la prognosticul pe termen lung: *a)* zestrea genetică; *b)* natura complicațiilor perinatale și neonatale; *c)* nivelul de îngrijiri primite; *d)* gradul de contact mamă/copil în secția de nou-născuți; *e)* factorii de mediu ce operează după externarea din spital.

Cea mai frecventă formă de paralizie cerebrală la nou-născuți cu greutate mică la naștere este diplegia spastică. Incidența este invers corelată cu vîrsta gestațională, ceea ce sugerează că prematuritatea este un factor etiologic important. Și incidența acestei complicații s-a redus considerabil

în ultimii 15 ani, ca urmare a progreselor în terapia intensivă (în prezent incidența sub 4% față de 10—30% cu 15 ani înainte). Și incidența altor forme de paralizie cerebrală a scăzut (hemiplegia, tetraplegia).Se remarcă, totuși, tulburări minore ale funcției cerebrale („neîndemînare" „stîngăcie").

Recunoașterea rolului toxicității oxigenului în etiologia fibroplaziei retrolentale a dus la reducerea acestui serios handicap vizual (de la 10—20% la 1—2%). Incidența surdității a scăzut de la 10% la 1 — 2% în ultimii 20 de ani. Se atribuie acest rezultat îmbunătățirii tratamentului hiperbilirubinemiei.

Datele privitoare la coeficientul de inteligență (QI) a acestor copii trebuie interpretate cu prudență (un rol important are QI al părinților și gradul de stimulare intelectuală din familie). Se consideră că și coeficientul de inteligență mediu al copiilor cu greutate mică la naștere s-a ameliorat în ultimii 15 ani.

2.10. SARCINA MULTIPLĂ

Incidența sarcinilor multiple este următoarea: sarcina gemelară 1 : 90 nașteri, sarcina cu tripleți 1 : 90 × 90 iar sarcina cu qadrupleți 1 : 90 × 90 × 90

Gemenii pot rezulta dintr-o singură ovulație fiind *monozigoți* („identici") diviziunea oului producîndu-se în primele două săptămîni. Frecvența gemenilor monozigoți este de 1 : 200 nașteri.

Gemenii pot rezulta dintr-o ovulație dublă, fiind *dizigoți* („frați"), frecvența lor depinzînd de ereditate (transmisie autosomală cu exprimare numai la mamă), rasă, vîrsta mamei (frecvența crește cu vîrsta), medicamente care pot induce o ovulație multiplă. Din totalul gemenilor 2/3 sînt dizigoți.

Există o legătură, nu totdeauna certă, între zigotism și aspectul placentei (monocorială sau dicorială), numărul cavităților amniotice și sexul gemenilor. Cu toate acestea, se poate afirma că gemenii de sexe diferite (30%) sînt sigur dizigoți. Gemenii de același sex pot fi numai monozigoți atunci cînd placenta este monocorială și monoamniotică (25%), sau în cazul în care placenta este bicorială, biamniotică (45%) sînt monozigoți în 8% din cazuri și bizigoți în 37% din cazuri.

Importanța stabilirii mono- sau bizigotismului este legată de o anumită patologie în perioada de nou-născut: sindromul de transfuzie între feți întîlnindu-se numai în placenta monocorială. De asemenea, acest lucru este important atunci cînd se pune problema unui transplant de tegumente sau organe.

Sarcina gemelară este o sarcină cu risc la naștere. Recunoașterea ei din timp este importantă deoarece se poate asocia cu preeclampsie, hidramnios, și naștere prematură. Mortalitatea perinatală, în sarcina gemelară, este de 14% în comparație cu 2 — 3% în sarcina normală (această creștere datorîndu-se, mai ales, prematurității). Diagnosticul de sarcină gemelară se pune prin palpare, auscultarea BCF în două focare diferite, radiografie și ultrasonografie.

Pînă la vîrsta de 28 de săptămîni de gestație dezvoltarea intrauterină a fiecărui geaman în parte este asemănătoare cu cea a unui făt din sarcină unică. Apoi ritmul de creștere al gemenilor se încetinește, ei prezentînd, la naștere,

un grad de distrofie intrauterină. Greutatea medie a unui geaman la vîrsta de 37 de săptămîni (vîrsta medie la care se produce nașterea în gemelaritate) este de 2 600 g.

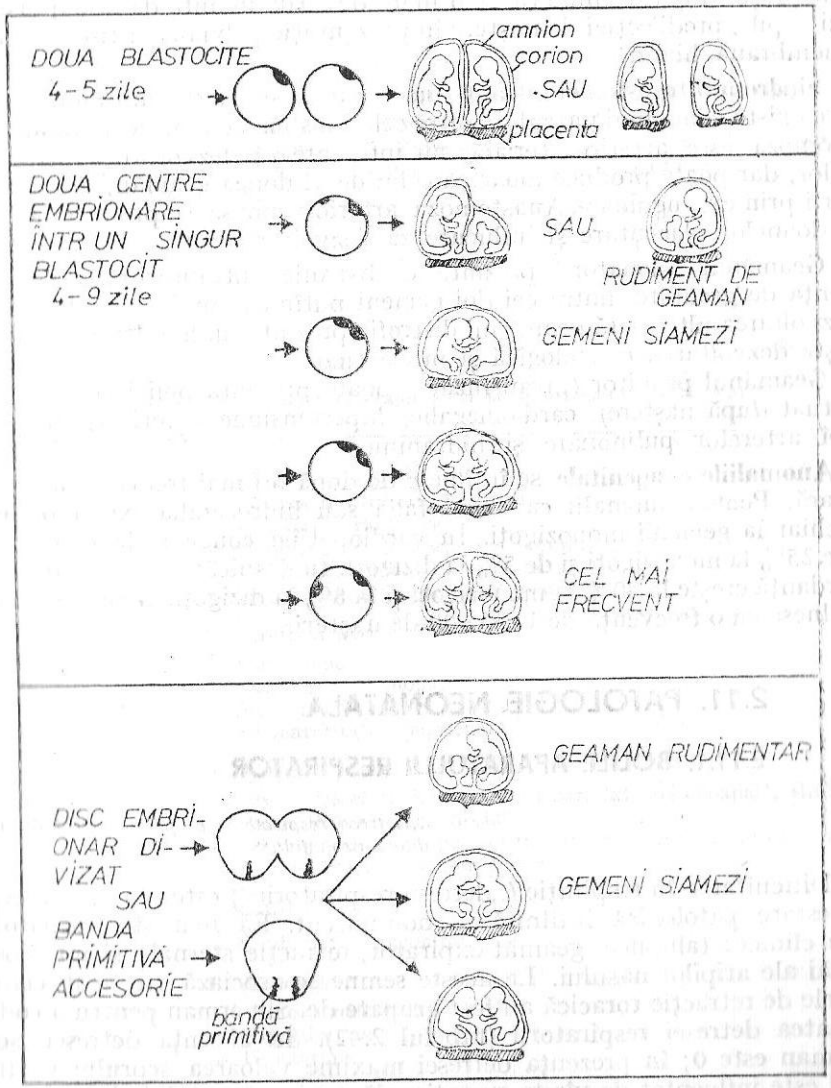


Fig. 2.18. — Diagrama privind diferite aspecte ale placentei în sarcina gemelară (după Smith, D. W., Bartlett, C. și Harrah, L. M.).

În afară de prematuritate și sindromul de transfuzie fetală, rata mortalității în sarcina gemelară mai poate fi crescută datorită următorilor factori:

— frecvența mai mare a ruperii vaselor *praevia*, a prolabării de cordon ombilical și a răsucirii și nodurilor de cordon în sarcina gemelară monoamniotică;

— frecvența dublă a malformațiilor congenitale, în comparație cu sarcina unică;

— riscul crescut pentru al doilea geamăn, prin asfixie (mai ales atunci cînd se naște după un interval mai mare de 30 de minute de la expulsia primului copil), predilecției de naștere în prezentație pelviană și riscului crescut de membrană hialină.

Sindromul transfuziei intrauterine se întîlnește la gemenii monocorionici la care există conexiuni vasculare între cele 2 sisteme circulatorii fetale. Cînd anastomoza este arterio-arterială, nu influențează dezvoltarea intrauterină a fetilor, dar poate produce moartea celui de al doilea geamăn, în momentul nașterii prin exsanguinare. Anastomoza arterio-venoasă se produce la nivelul cotiledoanelor placentare și influențează dezvoltarea intrauterină a fetilor.

Geamănul „donator" prezintă o distrofie intrauterină accentuată, diferența de greutate dintre cei doi gemeni putînd fi mai mare de 1 000 g. În dezvoltarea ulterioară geamănul distrofic prezintă un handicap în ceea ce privește dezvoltarea morfologică și intelectuală.

Geamănul primitor („transfuzat") poate prezenta policitemie (cu icter accentuat după naștere), cardiomegalie, hipertensiune arterială, îngroșarea mediei arterelor pulmonare și hidramnios.

Anomaliile congenitale se întîlnesc de două ori mai frecvent în sarcina gemelară. Pentru anomalii ca anencefalia sau hidrocefalia există o discordață chiar la gemenii monozigoți. În cardiopatiile congenitale concordanța este de 25% la monozigoți și de 5% la dizigoți. În despicătura de palat această concordanță crește la 40% la monozigoți și la 8% la dizigoți. Gemenii siamezi se întîlnesc cu o frecvență de 1 : 33 000 de nașteri.

2.11. PATOLOGIE NEONATALĂ

2.11.1. BOLILE APARATULUI RESPIRATOR

„Detresa respiratorie e prima cauză de morbiditate neonatală"

Dificultatea în respirație („detresa respiratorie") este cea mai frecventă manifestare patologică întîlnită la nou-născut. Ea reunește următoarele semne clinice: tahipnee, geamăt expirator, retracție sternală și intercostală și bătăi ale aripilor nasului. La aceste semne se asociază frecvent cianoza. Semnele de retracție toracică au fost grupate de Silverman pentru a codifica gravitatea detresei respiratorii (tabelul 2.42). În absența detresei, scorul Silverman este 0; în prezența detresei maxime valoarea scorului va fi 10. Scorul este influențat de vîrsta gestațională a nou-născutului și de starea de reactivitate neurologică a acestuia.

Modificările pulmonare și hemodinamice care se produc după naștere, în condițiile unor grade diferite de maturare morfologică, îngreuiază stabilirea diagnosticului etiologic al detresei respiratorii la nou-născut.

Deși detresa respiratorie atrage atenția asupra aparatului respirator, și în majoritatea cazurilor este produsă de boli primitiv pulmonare, ea poate avea la nou-născut multiple alte cauze (tabelul 2.43).

Tabelul 2.42

Scorul Silverman

	0	1	2
Balans toraco-abdominal în inspirație	absent	torace imobil, abdomenul bombează	respirație paradoxală
Tiraj	absent	intercostal	intercostal substernal
Înfundare xifoidiană	absent	moderat	intens
Bătăi ale aripilor nasului	absent	moderat	intens
Geamăt expirator (grunting)	absent	perceptibil cu stetoscopul	intens

Tabelul 2.43

Diagnosticul diferențial al detresei respiratorii la nou-născut (după Marshall)

I. *Boli respiratorii;*

A. *Afecțiuni frecvente;*
- Detresa respiratorie idiopatică
- Tahipneea tranzitorie
- Sindromul de aspirație de eoniu
- Persistența circulației de tip fetal
- Hipertensiunea pulmonară primitivă

B. *Afecțiuni mai rare;*
- Pneumonia
- Hemoragia pulmonară
- Pneumotoraxul
- Dismaturitatea pulmonară

C. *Afecțiuni foarte rare;*
- Obstrucția căilor aeriene superioare (atrezia choanală, sindromul Pierre Robin, macroglosia)
- Compresiune extrapulmonară (hernia diafragmatică, tumori mediastinale, chist pulmonar)

II. *Boli extrapulmonare;*

A. *Cardiace;*
- Cardiopatii congenitale

B. *Metabolice;*
- Acidoza metabolică
- Hipoglicemia
- Hipotermia

C. *Sistemul nervos central;*
- Hemoragia cerebrală
- Edemul cerebral
- Droguri anestezice

D. *Sistemul circulator;*
- Hipovolemia
- Anemia acută
- Sindromul de hiperviscozitate sanguină

Dintre bolile extrapulmonare care pun, cel mai frecvent, probleme de diagnostic diferențial cu afecțiunile respiratorii în perioada neonatală sînt cardiopatiile congenitale și anemia acută (vezi punctele 2.11. 2, 2.11.5.1 și 3.3).

2.11.1.1. DETRESA RESPIRATORIE IDIOPATICĂ (Boala membranei hialine – MMH)

Această boală reprezintă cea mai importantă cauză de deces la nou-născut. Frecvența și gravitatea afecțiunii crește cu scăderea vîrstei gestaționale, putînd fi întîlnită în 20% din cazuri la grupul de prematuri cu greutatea între 1 000—1 500 g. Rata mortalității prin detresă respiratorie idiopatică este de 30—60%, ea fiind mult îmbunătățită de folosirea tehnicilor moderne de respirație și de monitorizare.

Detresa respiratorie idiopatică (DRI) se întîlnește mai frecvent la sexul masculin și apariția ei este favorizată de mai mulți factori cum ar fi: femeia a mai avut un copil cu DRI, prematur, este diabetică sau a mai prezentat hipoxie și acidoză *intrapartum*, naștere prin operație cezariană, hipoxie, acidoză, și hipotermie după naștere. Este de remarcat frecvența cu care apare DRI la prematurul născut prin operație cezariană (efectuată adesea pentru *placenta praevia* cu sîngerare) sau la al 2-lea nou-născut dintr-o sarcină gemelară care a avut loc înainte de termen. DRI este rar întîlnită la dismatur, iar rolul protector a ruperii premature a membranelor nu a fost demonstrat.

Fiziopatologia DRI. În adaptarea respiratorie a nou-născutului cu imaturitate în dezvoltarea pulmonară, doi factori principali acționează în producerea atelectazei progresive: hipoperfuzia pulmonară și lipsa sintezei rapide a unei cantități suficiente de surfactant. În condițiile sintezei insuficient de rapide a cantității necesare de lecitină, alveolele se colabează la sfîrșitul expirației, fiind necesară reexpansionarea unui plămîn atelectatic cu ocazia fiecărui ciclu respirator. Complianța pulmonară scăzută crește foarte mult efortul respirator; rezultatul final este producerea atelectaziei progresive. Zone mari pulmonare fiind perfuzate dar neventilate determină scăderea PaO_2, apariția asfixiei și a acidozei metabolice. Hipoxia și acidoza, la rîndul lor, prin efectul vasoconstrictor la nivelul circulației pulmonare scad cantitatea de sînge care perfuzează alveolele (fig.2.19).

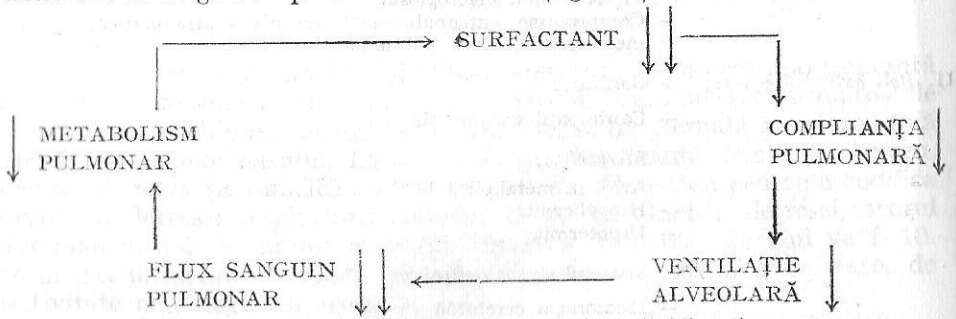


Fig. 2.19. — Fiziopatologia detresei respiratorii idiopatice.

Concomitent cu atelectazia progresivă pulmonară, și determinat de hipoxie și acidoză, se produc modificări și la nivelul altor organe care pot amenința viața nou-născutului, cum ar fi *shunt*-ul arteriovenos prin canalul arterial (care se menține deschis în condițiile creșterii presiunii în circulatia pulmonară), și hermonogia ventriculară prin creșterea fluxului venos cerebral. După 6 ore

de la debutul DRI bronhiolele terminale și alveolele pulmonare se acoperă cu o membrană formată din componentele serului sanguin și celule pulmonare. Pe preparatele histologice membrana aceasta apare colorată în roz, dînd numele inițial al afecțiunii de „boală a membranelor hialine". După 4 — 5 zile, în cazurile în care nou-născutul supraviețuiește, membrana care acoperă alveolele pulmonare se resoarbe, sinteza de surfactant se accelerează și funcția pulmonară se ameliorează.

Hochheim a dat descrierea morfologică originală a MMH (1903). Primul care a afirmat lipsa surfactantului în MMH a fost Goren Enhorning (1959). În 1979, Shelley a observat că surfactantul are o compoziție diferită în MMH (este bogat în acid miristic și acid palmitic). În fine, în 1980, T. Fujivara — utilizează surfactantul în tratamentul pentru prevenirea MMH la nou-născut.

Simptomatologia și evoluția clinică a *DRI*. Producerea DRI poate fi anticipată chiar din sala de nașteri la un nou-născut cu vîrsta gestională mică, cu dificultăți în instalarea respirației și la care se asociază factorii favorizanți citați anterior. Instalîndu-se nou-născutul dezbrăcat într-un incubator se va putea observa apariția semnelor de detresă respiratorie imediat după naștere, sau cel mai tîrziu după 4 ore de viață. Cu cît debutul bolii este mai precoce, cu atît evoluția este mai gravă. Un nou-născut observat cu atenție, care la 4 ore nu prezintă detresă respiratorie și care dezvoltă ulterior asemenea semne, nu are detresă respiratorie idiopatică.

Geamătul expirator (expirația cu glota partial închisă, considerat un mecanism compensator care împiedică colapsul aleveolar) atrage atenția asupra suferinței fetale. Nou-născutul mai prezintă următoarele semne clinice: tahipnee, retracție sternală și retracția spațiilor intercostale, bătăi ale aripilor nasului, diminuarea murmurului respirator, edeme periferice și hipotensiune arterială.

Starea generală a nou-născutului este de la început modificată, reactivitatea este redusă iar în condițiile accentuării hipoxiei apare cianoza. Detresa respiratorie se accentuează progresiv în primele 48 de ore. Apariția precoce a crizelor de apnee (produse de hemoragia ventriculară), a hipotermiei, hemoragiei pulmonare și a colapsului circulator periferic anunță moartea nou-născutului în orele ce urmează.

În cazurile în care evoluează favorabil (fără complicații), detresa respiratorie se ameliorează spontan după 4 — 5 zile odată cu creșterea secreției de surfactant (plămînul imatur răspunde abia după acest interval la creșterea glicocorticoizilor nou-născutului, eliberați de *stress*-ul nașterii, prin creșterea sintezei de surfactant).

În cursul evoluției bolii hiperbilirubinemia este frecvent întîlnită; pericolul icterului nuclear este prezent la acești prematuri cu hipoxie și acidoză accentuată.

Infecția septicemică, secundară folosirii ventilației asistate, poate duce la agravarea stării generale a nou-născutului în momentul în care detresa respiratorie începe să se amelioreze.

Cauzele deteriorării stării generale a nou-născutului cu DRI în timpul tratamentului pot fi multiple: pneumotorax, pneumonie, hemoragie intraventriculară, colaps, hipoglicemie.

Folosirea concentrațiilor mari de oxigen la copiii protezați respirator, în lipsa monitorizării permanente a PaO_2, poate avea efecte toxice la nivelul retinei, țesutului cerebral și al țesutului pulmonar.

În perioada de ameliorare a detresei respiratorii, odată cu scăderea presiunii în circulația pulmonară și în condițiile persistenței canalului arterial, gradientul de presiune care se redresează poate produce un *shunt* stînga-dreapta. Clinic acest *shunt* se manifestă printr-un suflu sistolic accentuat care dispare odată cu închiderea canalului arterial.

S-a considerat că există și forme clinice ușoare de DRI. În realitate, această boală redutabilă se poate confunda, în primele 24 ore de la debut, cu tahipnee tranzitorie a nou-născutului. Aceasta este o entitate clinică frecvent întîlnită, produsă, probabil, de resorbția întîrziată a lichidului pulmonar fetal și se manifestă clinic prin detresă respiratorie moderată, fără modificări ale gazelor sanguine și ale radiografiei pulmonare; evoluția este favorabilă (uneori în cîteva ore, alteori în 24 — 36 de ore).

Evaluarea riscului producerii DRI, înainte de naștere. Avînd în vedere gravitatea DRI, este obligatorie evaluarea maturării pulmonare fetale înaintea declanșării unei nașteri premature (în izoimunizare, *placenta praevia*, infecție amniotică). Acest lucru se face indirect (cunoscînd faptul că secreția pulmonară contribuie parțial la formarea LA) măsurînd cantitatea de fosfolipide din LA obținut prin puncție amniotică. Între valorile raportului lecitină/sfingomielină și pozitivarea testului lui Clements (de formare a spumei în prezența etanolului) și riscul de producere a DRI există relația prezentată în tabelul 2.44.

Aceste corelații sînt valabile în marea majoritate a cazurilor, totuși excepții sînt posibile.

Tabelul 2.44

Diagnosticul antenatal al DRI (după Evans)

Raport L/S	Testul de stabilizare al spumei	Riscul de producere a DRI
Sub 1,0	negativ	prezent 100%; sever
1,0—1,49	negativ	de obicei prezent; formă medie de boală
1,5—1,99	intermediar	poate fi prezent sau absent; formă ușoară
Peste 2,0	pozitiv	absent

Modificări paraclinice. Se constată o scădere a PaO_2 (chiar la concentrații crescute de O_2 respirat), acidoză respiratorie și metabolică, hipoproteinemie, scăderea alfa 1-antitripsinei, scăderea raportului L/S în aspiratul traheal și hipokaliemie.

Probele funcționale pulmonare evidențiază: scăderea complianței pulmonare, a volumului respirator total, scăderea capacității reziduale funcționale, creșterea spațiului mort și modficarea raportului ventilație/perfuzie.

Nivelul potasiului seric crește între 12 și 60 ore de viață, ceea ce duce la modificări ECG ca: lărgirea intervalului PR, a complexului QRS, prelungirea intervalului QT și preponderența ventriculară stîngă.

Rinichii nu sînt în stare să conserve bazele (probabil din cauza incapacității de a excreta fosfat, ceea ce le-ar permite să acționeze ca un tampon).

Prezența unui catabolism crescut duce la eliberarea de K, azot și fosfor din celule. Cum rinichii nu pot crește osmolaritatea urinii (au o capacitate de concentrare redusă), aceste substanțe ating nivele înalte în sînge.

Radiografia pulmnară pune în evidență o voalare difuză cu aspect reticulo-granular produsă de atelectazia generalizată. În formele severe, voalarea accentuată împiedică delimitarea marginii cardiace; aspectul este asemănător cu cel din hemoragia pulmonară, de care se diferențiază prin prezența bronhogramei aeriene (arborele bronșic plin cu aer se conturează net pe plămînul atelectatic).

Tratamentul detresei respiratorii idiopatice. În primul rînd, se impune evitarea nașterii premature prin operație cezariană, pînă în momentul stabilirii unei maturări pulmonare fetale corespunzătoare precum și încercarea de a preveni nașterea spontană prematură prin repaus și tocolitice. De asemenea s-a încercat stimularea producerii de surfactant prin administrarea de betametazon femeii gravide amenințată de naștere prematură, cu 24 — 48 ore înainte ca aceasta să aibă loc (Howie, Liggins, 1973). Deoarece nu există un tratament etiologic, atunci cînd boala s-a declanșat, se încearcă să se mențină homeostazia organismului fetal și să se îmbunătățească schimburile gazoase pînă în momentul în care funcția pulmonară se va ameliora spontan, printr-o secreție corespunzătoare de surfactant. Progresele făcute în aplicarea metodelor de respirație într-un sistem cu presiune pozitivă continuă, care împiedică colapsul alveolar la sfîrșitul expirației, au dus la îmbunătățirea ratei de supraviețuire și la creșterea calității neurologice a acestor copii. Acest lucru se poate realiza prin aplicarea CPAP (*continuous positive airway pressure*) prin intubație endotraheală, mască sau canulă nazală (cu condiția ca nou-născutul să respire spontan), sau PEEP (*positive end expiratory pressure*) cînd se folosește ventilația artificială.

Inițial se va încerca menținerea PaO_2 între 60 — 80 mmHg prin administrarea de oxigen în concentrație mare sub cort. Dacă PaO_2 este mai mică de 60 mmHg, în condițiile FiO_2 de 60%, este indicată folosirea respiratorului în sistemul de CPAP. Dacă CPAP nu este eficient în primele 2 — 3 ore și PaO_2 scade sub 50 mmHg și atunci cînd apar crizele de apnee, este indicată folosirea ventilației mecanice prin intubație traheală. Aproximativ 30% din cazurile de DRI necesită CPAP sau ventilație artificială.

În afara administării de oxigen și a respirației asistate se vor lua următoarele măsuri terapeutice:

— menținerea constantă a temperaturii corpului (inclusiv a oxigenului);

— administrarea alimentației parenteral: glucoză 10% în primele 2 zile; după acest interval se vor adăuga și electroliți (K și Ca, mai rar Na), aminoacizi, lipide, vitamine (60 ml/kg lichide în prima zi de viață, ce se cresc pînă la 120 ml/kg în a 3-a zi). Dacă nu se poate realiza o nutriție parenterală totală, se va menține alimentația cu lapte matern (prin gavaj), eventual concomitent cu perfuzie endovenoasă.

Prin corectarea dezechilibrului acidobazic se încearcă menținerea pH-ului sanguin mai mare de 7,25, dar cu limitarea cantității de $NaHCO_3$ la 8 mEq/kg/zi.

Se indică fie transfuzie de masă eritrocitară, dacă Ht este mai mic de 40%, fie exsanguinotransfuzie cu sînge proaspăt (80 ml/kg) dacă apar tulburări de coagulare.

Pînă la obținerea rezultatelor culturilor din sînge și lichidul gastric se vor administra antibiotice (penicilină + gentamicină).

În timpul tratamentului nou-născutul va fi monitorizat continuu — alura ventriculară, ritmul respirator și temperatura — și se vor face următoarele explorări paraclinice: pH, PCO_2, PaO_2, și HCO_3 la fiecare 4 ore (este de preferat măsurarea transcutantă continuă a PaO_2), glicemia și Ht la fiecare 4 ore; Na, K, Cl la 24—48 de ore; pH urinar, osmolaritatea, proteinele totale și T.A. zilnic.

Se vor mai efectua hemoculturi, radiografie toracoabdominală pentru controlul sondei de intubație și al cateterului din artera ombilicală.

Succesul tratamentului în DRI depinde de existența unei echipe (medici, surori) suficient de numeroasă și de antrenată în îngrijirea nou-născutului protezat respirator. Este de subliniat preferința pentru metode neagresive, folosirea inițială a CPAP-ului și numai *in extremis* a ventilației mecanice. În condițiile monitorizării electronice, se va renunța la manipulari inutile ale nou-născutului și se vor păstra cu meticulozitate măsurile de prevenire ale infecției secundare.

În domeniul *prevenirii bolii*, s-au obținut progrese semnificative. În cazul unei nașteri premature iminente, se recomandă întîrzierea nașterii prin administrarea intravenoasă de agenți stimulanți beta adrenergici (Salbutamol). Dacă nașterea prematură poate fi amînată cel puțin 2 — 3 zile se fac eforturi în acest timp pentru accelerarea maturației pulmonare. În 1972, Liggins și Howie au raportat scăderea semnificativă a incidenței MMH la nou-născuți, după o gestație de mai puțin de 32 de săptămîni, dacă gravidelor li se injectează betametazon (cel puțin cu 2 zile înaintea nașterii). S-a dovedit și experimental accelerarea maturației pulmonare sub influența glucocorticoizilor; mecanismul intim e necunoscut, efectul medicației este mai puțin activ la copiii de sex masculin. După naștere, tratamentul cu betametazon al nou-născutului cu MMH este ineficace (se consideră că *stress*-ul nașterii eliberează cantități mari de steroizi endogeni). T. Fujivara a utilizat primul cu rezultate bune surfactantul în tratamentul MMH la nou-născut (1980) prin instalarea în trahee (pe tub endotraheal) a unei cantități de 25 mg de surfactant suspendat în soluție salină, în decurs de 20 secunde (4 — 6 ml suspensie/kg). Vîrsta medie recomandată pentru acest tratament a fost 12 ore (deci, nu imediat după naștere); pînă atunci se folosește ventilația artificială pentru menținerea alveolelor deschise. Surfactantul utilizat este artificial (lipide liofilizate extrase din plămîn de bovine la care s-a adăugat dipalmitoil-fosfatidil-colina (D.P.P.C.) și fosfatidil-glicerol (P.G.) (un fosfolipid stabilizator). Acesta este mai bun decît cel natural (obținut prin spălătura pulmonară a iepurelui adult), dar nu ideal, pentru că are 2% proteine (indezirabile, pentru că pot fi antigenice). Un surfactant ideal ar fi cel obținut sintetic. Alt inconvenient al extractului lui Fujivara este faptul că ar conține prostaglandine ce dilată

canalul arterial (ceea ce ar explica frecvența mare de cazuri de persistență a canalului arterial ce apar după aplicarea acestui tratament).

Rezultatele tratamentului. S-au raportat rate de supraviețuire de 79% de copii cu DRI ce au necesitat ventilație asistată. Ca un alt succes al terapiei se citează faptul că sechelele neurologice la supraviețuitori nu sînt mai frecvente la prematurii ce au avut această boală (dacă sînt comparați cu copii de vîrstă gestațională echivalentă, ce nu au avut DRI). Mai importante la supraviețuitori, decît sechelele neurologice, sînt sechelele pulmonare; s-a raportat dezvoltarea unei displazii bronhopulmonare la nou-născuții ce au necesitat ventilație asistată, în concentrații mari de oxigen, mai mult de 5 — 6 zile.

2.11.1.2. SINDROMUL DE RESORBȚIE ÎNTÎRZIATĂ A LICHIDULUI PULMONAR FETAL

Hipoxia și acidoza din timpul travaliului pot determina întîrzierea resorbției lichidului pulmonar fetal. Ca o consecință a acestui fapt, pot apărea, în primele 24 ore după naștere, aspecte clinice diferite:

— tahipneea tranzitorie a nou-născutului apare, de obicei, la un nou-născut la termen rezultat dintr-o naștere cu travaliu aparent normal și se manifestă clinic numai prin creșterea frecvenței respiratorii (uneori peste 100 respirații/minut), fără să fie însoțit de detresă respiratorie;

— forma clinică cu detresă respiratorie, retracție toracică, geamăt expirator, bătăi ale aripilor nasului, care este greu de diferențiat de debutul maladiei membranei hialine.

În ambele forme de resorbție întîrziată a lichidului pulmonar fetal, evoluția este rapid favorabilă în primele 24 — 36 de ore și nu se însoțește de modificări ale pH-ului sau ale PCO_2. La examenul radiologic se pun în evidență opacități lineare perihilare sau benzi de lichid interlobar și o moderată cardiomegalie.

Diagnosticul se pune de obicei retrospectiv, inițial putîndu-se confunda cu DRI, sindromul de hiperconcentrație sanguină, acidoza metabolică sau insuficiența cardiacă.

Administrarea de O_2, confortul termic și administrarea de glucoză 10% i.v. produc ameliorarea rapidă a simptomelor.

2.11.1.3. SINDROMUL DE ASPIRAȚIE PULMONARĂ

Orice substanță pătrunsă în arborele traheobronșic poate produce un sindrom de aspirație. Studiul făcut pe embrioni cu malformații ale aparatului respirator, care întrerup orice legătură între lichidul pulmonar și lichidul amniotic, au arătat diferențe importante între componentele acestora (tabelul 2.45).

Lichidul amniotic nu pătrunde în mod normal în arborele traheobronșic, datorită presiunii crescute a lichidului pulmonar fetal (10 — 15 cm H_2O) și a existenței unui sfincter la nivelul coardelor vocale care se deschide intermitent pentru a elimina acest lichid. În condițiile asfixiei fetale (sindromul postasfixic Prod'hom), sfincterul laringian se relaxează și apar mișcările de *gasping*. Cea mai frecventă cauză de aspirație pulmonară o constituie sin-

dromul de aspirație meconială. Meconiul este prezent în lichidul amniotic în 10% din totalul nașterilor. Cauza principală a eliminării meconiului în lichidul amniotic este hipoxia (scăderea PaO_2 cu 30%) (fig. 2.20).

Tabelul 2.15

Valori medii ale diferitelor componente ale lichidului pulmonar și ale lichidului amniotic la fetii de oaie, cu malformații ale aparatului respirator (după Adams)

mmol/l	Lichid traheal	Lichid amniotic
Na	142	110
K	6,6	10,7
Ca	0,64	—
Mg	0,34	0,9
Cl	144	94
Osmolaritate	300	275
pH	6,43	7,07
Proteine mg/l	20	700

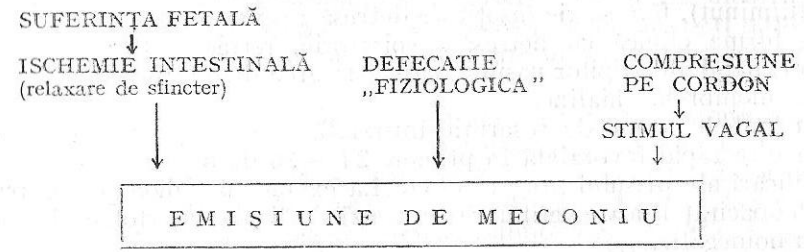


Fig. 2.20. — Diferitele mecanisme care determină pasajul meconiului în lichidul amniotic (după Miller).

Simpla prezență a meconiului în lichidul amniotic nu este suficientă pentru a produce sindromul de aspirație de meconiu, deoarece numai în 10% din cazurile cu meconiu în lichidul amniotic apare boala. Nici prezența mișcărilor de *gasping* intrauterine, secundare hipoxiei, nu pot explica prezența meconiului pînă în periferia pulmonului. Acest lucru se pare că se realizează numai cu ocazia producerii primei respirații după naștere, noțiune esențială care obligă la aspirație precoce și insistentă. Meconiul aspirat după naștere migrează în periferia pulmonului, producînd la acest nivel obstrucție totală (atelectazie), obstrucție parțială (cu hiperinflație prin efect de valvă) și pneumonită chimică de iritație (fig. 2.21).

Apariția sindromului de aspirație meconială poate fi anticipată în prezența unui travaliu cu insuficiență placentară (vîrstă gestațională peste 42 de săptămîni), a modificărilor de ritm cardiac fetal și a existenței meconiului în LA. Este vorba de obicei de un nou-născut cu semne de hipoxie cronică intrauterină (dismatur, tegumente care se descuamă) sau de un postmatur, care are tegumentele impregnate cu meconiu, este hipoton și are dificultăți

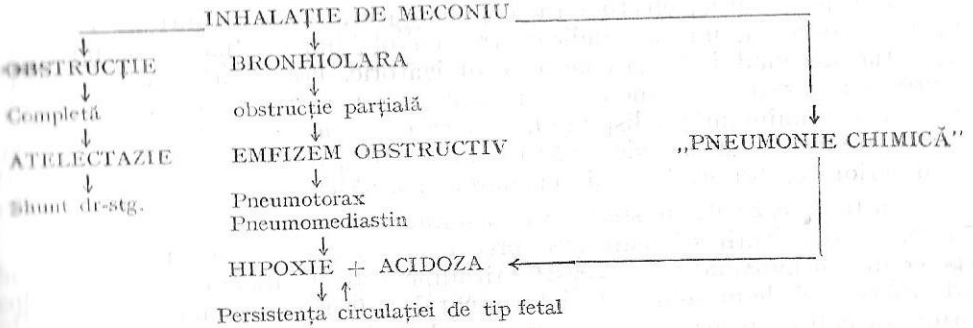


Fig. 2.21. — Fiziopatologia sindromului de aspirație meconială (după Baczik).

în instalarea primei respirații. Nou-născutul devine rapid polipneic, cianotic, cu retracție toracică, cu diametrul anteroposterior al toracelui crescut (emfizem) și dependent de oxigen. Anoxia fetală poate produce o patologie asociată nepulmonară; cardiomegalie, persistența circulației de tip fetal sau leziuni neurologice.

Radiografia pulmonară pune în evidență opacități bilaterale alternînd cu zone de emfizem, creșterea diametrului anteroposterior toracic și pneumomediastin vizibil pe poziția de profil.

Boala poate evolua favorabil, în 3 — 4 zile, sau (în condițiile unei aspirații masive de meconiu) mortalitatea poate fi foarte crescută (pînă la 40% după Ting P. și Brady J.)

Tratamentul trebuie început imediat după naștere și constă în principal într-o aspirație minuțioasă a meconiului din cavum și din trahee (vizualizată cu laringoscopul) înaintea oricărei tentative de ventilație (fig. 2.22).

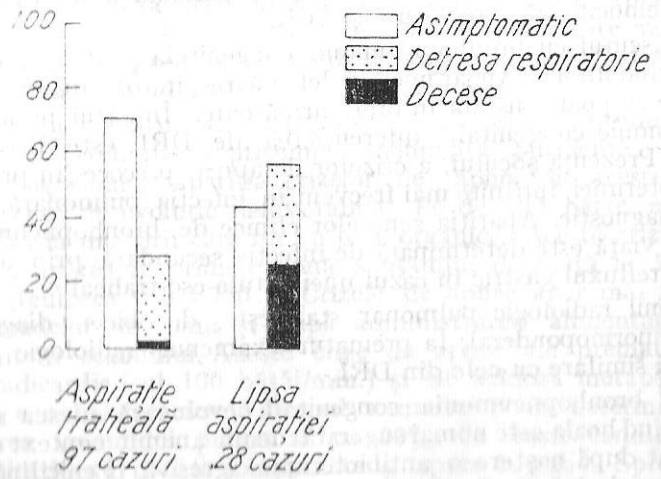


Fig. 2.22. — Efectul aspirației traheale asupra morbidității și mortalității în sindromul de aspirație de meconiu (după Marshall, K.).

Lavajul bronşic, efectuat în scopul înlăturării unei cantităţi cît mai mari de meconiu, nu este indicat. În schimb, după reluarea respiraţiei, aspiraţia meconiului din stomac este obligatorie. Folosirea CPAP-ului şi a ventilaţiei asistate este indicată în formele severe, cu toate că o aeraţie inegală a plămînului predispune la apariţia pneumotoraxului şi pneumomediastinului. Aceste accidente se produc în 10% din cazuri şi se însoţesc de deteriorarea bruscă a stării generale a nou-născutului.

În toate cazurile de sindrom de aspiraţie meconială este indicată efectuarea hemoculturii şi instituirea precoce a tratamentului cu antibiotice (penicilină + kanamicină). Această atitudine este justificată de faptul că: adesea pasajul de meconiu este determinat de infecţie, meconiul este un bun mediu de cultură pentru *E. coli* şi examenul anatomopatologic pune frecvent în evidenţă leziuni de bronhopneumonie. Administrarea de cortizon s-a dovedit ineficientă, resorbţia spontană a meconiului producîndu-se relativ rapid (în 48 ore).

2.11.1.4. PNEUMONIA CONGENITALĂ

În condiţiile unui travaliu cu membranele rupte de peste 24 de ore şi în prezenţa altor semne de infecţie amniotică, se va anticipa eventualitatea apariţiei pneumoniei congenitale. Diagnosticul este foarte probabil în cazul unui nou-născut prematur cu detresă respiratorie care debutează în primele 24 de ore după naştere şi este aproape sigur atunci cînd la un normoponderal detresa respiratorie se instalează după 12 ore de viaţă. Adesea, la nou-născuţii morţi, examenul anatomopatologic pune în evidenţă leziuni de bronhopneumonie congenitală.

Factorul etiologic cel mai frecvent este streptococul grup B beta-hemolitic, modul de contaminare fiind ascendent prin aspiraţia lichidului amniotic infectat. În prezenţa polimorfonuclearelor şi a germenilor Gram-pozitivi pe frotiul din sucul gastric, se impune încercarea de a izola streptococul B în hemocultură, urocultură şi LCR.

Nou-născutul cu bronhopneumonie congenitală poate prezenta asfixie la naştere avînd un scor Apgar mic sau detresă respiratorie însoţită de geamăt expirator, ce se poate instala în orele următoare. În cazul prematurului cu bronhopneumonie congenitală, diferenţierea de DRI este foarte greu de făcut clinic. Prezenţa şocului, a crizelor de apnee precoce (în primele 24 de ore) şi a hipotermiei, întîlnite mai frecvent în infecţia pulmonară, orientează spre acest diagnostic. Apariţia semnelor clinice de bronhopneumonie după 24 de ore de viaţă este determinată de infecţia secundară prin aspiraţie de lapte sau de refluxul gastric în cazul unei fistule eso-traheale.

Examenul radiologic pulmonar stabileşte, de obicei, diagnosticul la nou-născutul normoponderal; la prematur examenul radiologic poate prezenta imagini similare cu cele din DRI.

Întrucît bronhopneumonia congenitală evoluează adesea spre *exitus*, chiar atunci cînd boala este numai sugerată de un anumit context clinic, se va începe imediat după naştere o antibioterapie agresivă (Penicilină + Gentamicină), se va administra O_2, confort termic, perfuzie cu glucoză 10% şi reechilibrare electrolitică.

2.11.1.5. EDEMUL PULMONAR HEMORAGIC
(hemoragia pulmonară)

La nou-născutul cu greutate mică la naştere, cu hipoxie intrauterină, infecţie sau hipotermie, precum şi la unii dismaturi cu evoluţie aparent favorabilă poate apărea după un interval de 2 — 3 zile de la naştere, hemoragia pulmonară.

Hemoragia pulmonară se manifestă clinic prin spută aerată cu caracter hemoragic sau hemoragie abundentă pulmonară însoţită de crize de apnee şi colaps circulator periferic. Este, de fapt, un edem pulmonar acut, cu infiltrat plasmatic bogat în hematii, secundar creşterii presiunii sanguine la nivelul capilarelor pulmonare. Acest edem reprezintă modul de manifestare al insuficienţei cardiace acute stîngi, secundară hipoxiei de diferite cauze. Factorii locali care favorizează producerea edemului hemoragic la nou-născut sînt reprezentaţi de hipoproteinemie, încărcarea vasculară cu lichid transfuzat, infecţia pulmonară, DRI, ventilaţia artificială şi efectul toxic pulmonar al O_2.

Tulburările de coagulare nu sînt în mod obligatoriu prezente, iar atunci cînd există, favorizează producerea hemoragiilor la nivelul capilarelor pulmonare rupte. Hemoragia pulmonară needematoasă se produce în CDI, pneumonie sau în urma traumatismelor produse de sonda de intubaţie.

Tratamentul edemului hemoragic pulmonar se face prin ventilaţie artificială şi transfuzie de sînge proaspăt, la care se adaugă tratamentul bolii de bază declanşatoare.

2.11.1.6. CRIZELE DE APNEE ALE PREMATURULUI
(apneea idiopatică a nou-născutului)

Apneea este definită ca oprirea respiraţiei pe o perioadă de 15 — 30 secunde, însoţită de bradicardie, cianoză, hipotonie şi acidoză metabolică. Aceste modificări apar la prematurul mic dacă durata crizei de apnee este mai mare de 10 secunde. Crizele de apnee nu trebuie confundate cu respiraţia periodică (Cheyne-Stokes) ce apare în mod normal la 30 — 50% din prematuri şi care nu se însoţesc de bradicardie.

Crizele de apnee pot însoţi afecţiuni severe ale nou-născutului, cum ar fi: DRI, hemoragia cerebrală, septicemia, meningita purulentă, tulburările metabolice (hipoglicemie); apariţia crizelor de apnee în aceste afecţiuni constituie un semn de evoluţie nefavorabilă. Pe de altă parte, apneea este frecvent întîlnită la imaturii care nu au boli organice. Aceste crize de apnee (idiopatică) pot apărea în primele două săptămîni de viaţă la 30% dintre prematuri cu greutatea sub 1 750 g. Crizele de apnee apar mai frecvent la începutul perioadelor de somn şi după administrarea alimentaţiei sau în momentul emiterii scaunului. Aceste crize de apnee ale prematurilor sînt însoţite de bradicardie (sub 100 bătăi/min.) şi de acidoză metabolică. Colabarea parţială a cutiei toracice în timpul somnului poate determina, la prematur, scăderea volumului pulmonar cu 30%. În aceste condiţii, pauzele scurte în respiraţie nu pot fi compensate şi apare hipoxia. Spre deosebire de adult la care produce hiperventilaţie, hipoxia determină la prematur hipoventilaţie şi crize de apnee.

Nerecunoașterea crizelor de apnee la prematur și lipsa tratamentului corespunzător poate antrena apariția de sechele neurologice ireversibile. Pentru o bună depistare a crizelor de apnee este necesară monitorizarea respiratorie a prematurului pe toată perioada primelor 12 — 14 zile de viață.

Tratamentul crizelor de apnee idiopatică la prematur (după Marshall Klaus). Schematizînd, tratamentul crizelor de apnee constă în următoarele:

— diagnosticul și tratamentul specific cauzal (de exemplu hipoglicemia);
— stimularea permanentă: cutanată, vestibulară, proprioceptivă;
— C.P.A.P. cu canulă nazală cu presiune mică (2 — 4 cm apă);
— miofilin (p.o. sau i. v.) în doză de atac cu 5 mg/kg urmată de o doză de întreținere de 1 mg/kg/doză la 4 — 8 ore;
— creșterea FiO_2 pînă la obținerea PaO_2 de 50 — 60 mmHg;
— ventilația artificială pe mască, fără intubație, pentru scurt timp.

Prevenirea crizelor de apnee idiopatică. S-a arătat că menținerea temperaturii cutanate cu 1°C sub normal reduce semnificativ numărul crizelor de apnee la prematur (Dailey, 1969). Aceasta sugerează că nou-născuții cu crize de apnee trebuie menținuți la limita inferioară a zonei de termoneutralitate.

Întrebuințarea aminofilinei (Kuzemko și Paala, 1973) reduce frecvența atacurilor de apnee. Se administrează per os 1,5 — 2 mg de miofilin la fiecare 4 — 6 ore, aceasta acționînd prin creșterea răspunsului ventilator la creșterea CO_2-ului. Se va ajusta doza de miofilin controlînd nivelul seric al acestuia care se va menține între 7 — 13 micrograme/ml; doza se va reduce atunci cînd apare tahicardia.

2.11.1.7. BOALA PULMONARĂ CRONICĂ A PREMATURULUI
(Insuficiența pulmonară cronică a prematurului)

Prematurii foarte mici (sub 1 500 g) pot prezenta în intervalul dintre 1 — 8 săptămîni după naștere, o insuficiență respiratorie cronică, manifestată prin: tahipnee, detresă respiratorie moderată, crize de apnee și cianoză, precum și creșterea PCO_2 pînă la 80 mmHg.

Sindromul de insuficiență pulmonară cronică se însoțește de următoarele modificări radiologice: accentuarea desenului interstițial pulmonar, voalare difuză, aspect micronodular sau în rețea.

În condițiile administrării oxigenului simptomele se ameliorează. În formele mai ușoare se recomandă un tratament de susținere (alimentație parenterală) și tratament tonicardiac și diuretic în condițiile apariției semnelor clinice de cord pulmonar. Dacă sugarul supraviețuiește acestui interval de 4 — 8 săptămîni, evoluția ulterioară este favorabilă.

Țesutul pulmonar al prematurului poate reacționa prin apariția insuficienței pulmonare cronice la diferite noxe: aspirația repetată de lapte, folosirea unor concentrații crescute de oxigen, ventilația artificială cu presiune pozitivă și intubația endotraheală. În funcție de factorul etiologic incriminat, Wilson și Mikity (1960) și Northway (1967) pe de altă parte au descris două entități diferite de insuficiență pulmonară cronică: dismaturitatea pulmonară și displazia bronhopulmonară (tabelul 2.46).

Tabelul 2.46

Entități de insuficiență pulmonară cronică (Marshall)

Dismaturitatea pulmonară (Mikity-Wilson)	Displazia bronhopulmonară (efectul toxic al O_2)
a) *Greutatea la naștere;* s 1 00 g b) *Etiologie necunoscută*	a) Prematur și normoponderal b) Iatrogenic; O_2 în concentrații crescute, ventilație mecanică, intubație endotraheală
c) *Radiografia pulmonară* normală în primele zile de viață; focare de chisturi mici și infiltrate în rețea în tot plămînul	c) Au fost descrise 4 stadii; — aspect de geam mat ca în DRI — opacifiere accentuată a plămînilor — chisturi mici pe toată aria pulmonară — se poate menține opacitatea pulmonară difuză sau poate produce clarificarea completă
d) *Anatomie patologică;* bronhiolele cu lumen normal și infiltrat cu mononucleare în mucoasă	d) Mucoasa bronhiolară necrozată cu pierderea cililor și îngroșarea musculaturii peribronșice, lumen plin de exsudat eozinofilic
e) *Alveolele;* de aspect normal sau cu fibroză moderată	e) Necroză a epiteliului alveolar, coalescență alveolară, îngroșare a membranei bazale și urme de membrană hialină infiltrată cu histiocite

2.11.1.8. PNEUMOTORAXUL ȘI PNEUMOMEDIASTINUL

Asocierea pneumotoraxului cu pneumomediastinul este frecvent întîlnită la nou-născut. Frecvența pnuemotoraxului este de 0,5 — 1%, crescînd la 4% în DRI și la 6% în sindromul de aspirație de meconiu. În condițiile aplicării respirației asistate, frecvența apariției pneumotoraxului și pneumomediastinului crește foarte mult, ajungînd la 15% în CPAP și la 25% în ventilația mecanică. Apariția pneumotoraxului și a pneumomediastinului la nou-născut este favorizată de aerația inegală a plămînului producîndu-se gradiente crescute de presiune între zonele de atelectazie și cele hiperdestinse. Alveolele pulmonare se rup și difuzarea aerului de-a lungul vaselor sanguine produce emfizemul interstițial în prezența căruia se va anticipa, totdeauna, apariția pneumotoraxului și pneumomediastinului. Adesea, aerul difuzează prin spațiul periaortic în cavitatea abdominală producînd pneumoperitoneul. În prezența pneumoperitoneului la nou-născut se va căuta radiologic, totdeauna, pneumotoraxul și se va exclude ruptura unui organ abdominal (examenul se efectuează după administrarea intragastrică a unei substanțe de contrast).

Pneumotoraxul va fi suspectat la orice nou-născut care suferă o deteriorare bruscă a stării generale și a simptomelor respiratorii în prezența sau în lipsa ventilației artificiale. Dacă deplasarea mediastinului și a șocului apexian sînt prezente, chiar dacă murmurul vezicular se ascultă bine (murmurul vezicular se transmite bine prin toracele mic al copilului nou-născut chiar în prezența pneumotoraxului), se practică puncționarea peretelui toracic și aspirația aerului sub tensiune, fără a mai aștepta rezultatul examenului radiologic. În prezența unui pneumotorax sau a unui pneumomediastin des-

coperit radiologic, fără ca acesta să fie sub presiune, se ține nou-născutul sub observație și sub concentrație crescută de oxigen (cu monitorizarea PaO_2 dacă este prematur) timp de 12 — 24 de ore. Oxigenul dizlocă azotul din aerul din pneumotorax și apoi se absoarbe cu ușurință prin sînge. Cînd pneumotoraxul e suspectat clinic și radiografia toracică antero-posterioară este aparent normală, se face o radiografie în decubit lateral cu cu hemitoracele drept și stîng în sus (pe rînd) și în acest fel se pot vedea colecții de aer pleural, care nu pot fi evidențiate altfel (Chiswick). Apariția pneumomediastinului se va anticipa în toate cazurile de sindrom de aspirație de meconiu. Mărirea diametrului antero-posterior al toracelui, asurzirea zgomotelor cardiace și imaginea radiologică „în fluture" a timusului sugerează diagnosticul pneumomediastinului.

O complicație rară, dar posibilă, a ventilației artificiale este producerea pneumopericardului însoțit de tamponament cardiac și colaps circulator. Recunoașterea clinică și confirmarea radiologică a acestei complicații pot fi salvatoare dacă drenajul pneumopericardului se instituie imediat.

2.11.1.9. OXIGENOTERAPIA LA NOU-NĂSCUT

Administrarea de O_2 în bolile pulmonare ale nou-născutului crește PaO_2 scăzut prin tulburările de difuziune și de ventilație și îmbunătățește oxigenarea țesuturilor. Cu toate acestea, administrarea de O_2 în concentrație crescută la prematurul cu vîrstă gestațională sub 36 de săptămîni poate avea efecte toxice oculare și pulmonare (oxigenul este un medicament!).

2.11.1.9.1. Fibroplazia retrolentală

În condițiile administrării unei concentrații crescute de O_2 la prematur, care determină o creștere a PaO_2 peste 60 — 80 mmHg se produce vasoconstricția ireversibilă a vaselor retiniene. În stadiul următor, vase de neoformație pătrund în umoarea vitroasă la nivelul căreia se produc hemoragii; organizarea fibroasă cu retracție și dezlipirea de retină determină orbirea. Pentru acest motiv, în condițiile în care se administrează O_2 în concentrație mai mare de 40%, este obligatorie determinarea PaO_2 la interval de 4 ore, în scopul de a nu se depăși valorile de 60 — 90 mmHg. Acest lucru se poate realiza prin recoltarea transcutanată a sîngelui din artera radială sau temporală sau prin cateterizarea unei artere ombilicale. S-a constatat că există o corelație strînsă între valorile obținute prin măsurarea cu ajutorul unui electrod încălzit a O_2 ce difuzează transcutanat de la nivelul capilarelor ($tcPO_2$, presiunea oxigenului transcutanat și PaO_2). Deși valorile $tcPO_2$ pot fi influențate de modificările de perfuzie ale tegumentelor (colaps, hipotermie) metoda este valoroasă, fiind neagresivă și permițînd o monitorizare continuă a PaO_2.

Pentru a putea obține o concentrație constantă de O_2 mai mare de 30%, acesta se va administra folosind o cutie transparentă care va acoperi capul nou-născutului. În condițiile în care prin administrarea de O_2 sub izoletă nu se pot obține valori mai mari de 30 — 40% ale FiO_2, hipoxia tisulară fiind prezentă, se va recurge la ventilația asistată.

2.11.1.10. VENTILAȚIA PE MASCĂ CU POMPĂ MANUALĂ DE TIP AMBU

Este o metodă simplă de ventilație folosită cu succes în resuscitarea la naștere, în timpul transportului și înaintea sau între tentativele de intubație. Pompa Ambu se poate folosi în interiorul incubatorului utilizînd concentrația de O_2 de la acest nivel, sau balonul de cauciuc al pompei se poate umple de la o sursă de O_2 cu concentrație stabilită. O_2 din interiorul balonului se insuflă printr-o mască aplicată pe fața nou-născutului acoperind nasul și orificiul bucal. Pompa este prevăzută cu o supapă de siguranță care nu permite obținerea, în timpul insuflației, a unei presiuni mai mari de 30—40 mm Hg. Ventilația pe mască este satisfăcătoare dacă se obține o distensie ușoară a cutiei toracice cu fiecare insuflație și dacă culoarea nou-născutului se ameliorează. Cu această metodă se pot obține rezultate favorabile în peste 90% din cazurile de apnee la naștere.

2.11.1.11. VENTILAȚIA ASISTATĂ

Cînd insuficiența respiratorie determină o creștere a PCO_2 mai mare de 60 mm Hg (la prematurul sub 1 500 g/50 mm Hg), pH de 7,25 și PaO_2 de 50 mm Hg, nou-născutul respirînd într-o concentrație de O_2 de 80% acesta necesită ventilație asistată.

2.11.1.12. PRESIUNEA POZITIVĂ CONTINUĂ CPAP [1]

Folosirea CPAP reprezintă metoda de elecție în tratamentul prematurului cu DRI, atunci cînd acesta prezintă mișcări respiratorii spontane. Avantajul major al metodei constă în evitarea intubației traheale, care la prematurul mic poate avea efecte secundare catastrofale.

Nou-născutul respiră într-un sistem în care se menține o presiune pozitivă continuă care, transmițîndu-se transpulmonar, împiedică producerea colapsului alveolar la sfîrșitul respirației. Amestecul de aer și oxigen, trecut printr-un umidificator și condensator este dirijat spre o canulă care se fixează cu ajutorul unor benzi elastice în nasul nou-născutului. Lungimea tuburilor care pătrund în nasul nou-născutului măsoară între 8 mm (la prematurul cu greutatea între 1 000—1 500 g) și 10 mm (la nou-născutul mai mare de 1 500 g) și au un diametru de 2 mm. Această canulă, spre deosebire de sonda endotraheală (cu o lungime de 10 cm și un diametru de 2,5 mm), are o rezistență de 7 ori mai mică la fluxul de gaz. Presiunea pozitivă a întregului sistem se reglează prin introducerea tubului de sticlă A într-un vas cu apă gradat pînă la nivelul dorit (vezi fig. 2.23 și 2.24).

În umidificatoare bacilul piocianic se dezvoltă cu mare ușurință, ceea ce necesită dezinfecția lor periodică ca și a întregii tubulaturi folosite în administrarea oxigenului la un interval de 24 de ore.

A. *Indicațiile CPAP. a) Preventiv*, imediat după naștere, în lipsa detresei respiratorii cu scopul de a împiedica instalarea atelectaziei la nou-născutul cu vîrstă gestațională sub 32 de săptămîni, la cei cu greutate la naștere mai mică de 1 750 g și la cei cu hipoxie în travaliu.

[1] *Continuous positive airways pressure* (Gregory, 1971).

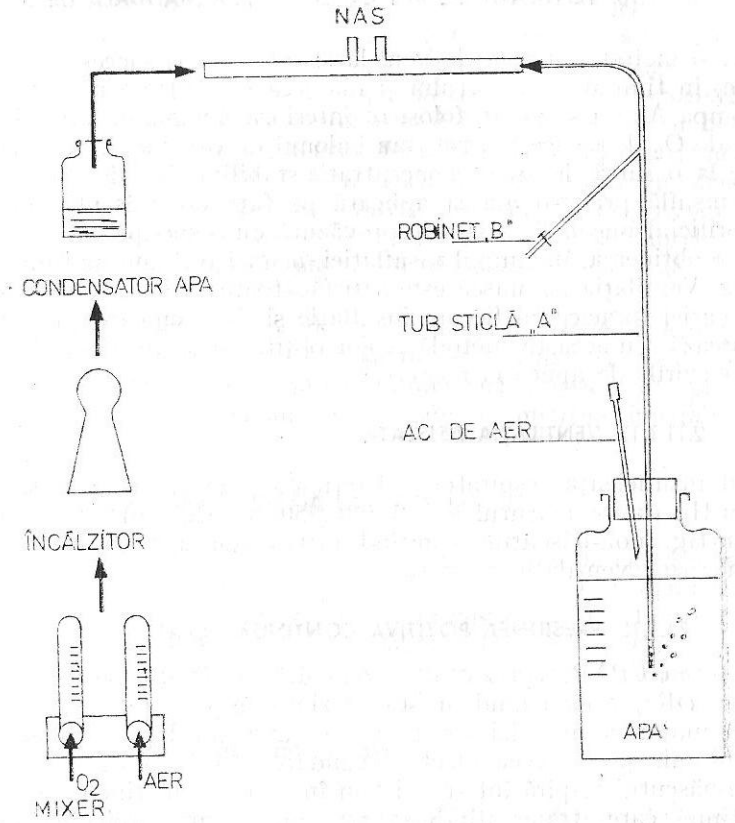


Fig. 2.23. — Sistem de respirație sub presiune pozitivă continuă.

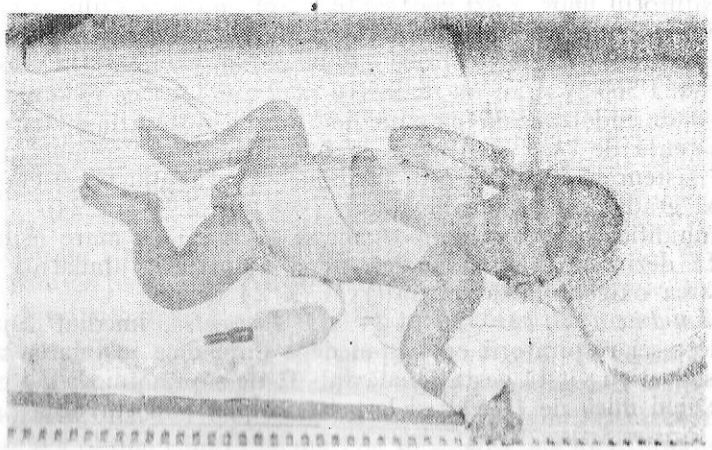


Fig. 2.24. — Nou-născut cu detresă respiratorie idiopatică, respirînd într-un sistem de CPAP.

b) În prezența detresei respiratorii, cu tahipnee peste 60 respirații/min., geamăt expirator, retracție toracică și tendință la crize de apnee recidivante, asociate cu următoarele modificări de laborator: PaO_2 sub 50 mm Hg (nou-născutul respirînd aer cu o concentrație de oxigen de 60—70%), pH mai mic de 7,25 la o oră după naștere, PCO_2 mai mare de 50 mm Hg la 2 ore după naștere și aspect radiologic de membrană hialină.

Presiunea folosită în sistemul de CPAP este de 6 cm apă. Este de preferat să nu se depășească această limită deoarece la valori mai mari, prin creșterea presiunii intratoracice în expirație, se produc tulburări ale întoarcerii venoase cu scăderea fluxului cardiac, creșterea PCO_2 și scăderea PaO_2. Concentrația de oxigen administrat este inițial de 40%; această concentrație se va crește treptat cu 10% cît timp PaO_2 se menține sub 50 mm Hg. Determinarea PaO_2 se va face după fiecare creștere a procentului de O_2 administrat, preferîndu-se monitorizarea continuă transcutanată (tc PO_2).

Fluxul total de aer și O_2 va fi de 6—8 l/min.; la acest debit, pierderile de la nivelul canulei nazale nu sînt semnificative. Fluctuațiile de presiune din sistemul de CPAP (în timpul plînsului, mișcărilor capului, respirației neregulate, modificărilor fluxului de O_2) se reglează de la nivelul robinetului „B", coloana de aer ajungînd în timpul expirației pînă la vîrful tubului de siguranță. Ieșirea bulelor de aer prin vîrful tubului de sticlă „A" indică depășirea presiunii pe care dorim să o avem în sistem (fig. 2.23).

Lipsa îmbunătățirii valorilor pH, PCO_2 și PaO_2 după 1—2 ore de la instalarea sistemului de CPAP, obligă la intubație nazotraheală și la respirație mecanică.

B. *Contraindicațiile CPAP*-ului sînt următoarele:

— pneumotoraxul nedrenat (după instituirea drenajului, sub control radiologic, se poate reinstala sistemul);

— în șocul neonatal netratat (după administrarea de plasmă și la o presiune venoasă centrală de 4—10 mm Hg se poate reinstala sistemul).

În condițiile în care există o discordanță între evoluția clinică favorabilă a nou-născutului și valorile dozărilor de gaze, se crește presiunea în sistemul de CPAP cu 2 cm de H_2O și se repetă examenele de laborator care, frecvent, se ameliorează. Cu toate acestea, creșterea presiunii peste 8 cm H_2O determină mai frecvent următoarele efecte secundare: pneumotoraxul, distensia abdominală și scăderea întoarcerii venoase.

În timpul administrării CPAP se vor monitoriza următorii parametri: pH, PCO_2, BE, bicarbonatul standard și PaO_2 la începutul tratamentului, la o oră de la debut și apoi la intervale de 4—6 ore. De asemenea, în tot acest interval (în medie 48 de ore) se va administra alimentație parenterală.

Rezultatele sînt favorabile într-un procent mare de cazuri, ele fiind superioare folosirii ventilației mecanice prin intubație; frecvența apariției pneumotoraxului, atelectaziei și a infecțiilor secundare fiind mai scăzută. Cu toate acestea pe toată perioada aplicării CPAP se va administra un tratament asociat cu antibiotice (penicilină + gentamicină) și se vor efectua Rx repetate în scopul surprinderii unei complicații infecțioase sau mecanice.

2.11.[illegible]. VENTILAȚIA ARTIFICIALĂ

Ventilația mecanică se va aplica ori de cîte ori PaO_2 va scădea sub 50 mm Hg (nou-născutul respirînd într-o atmosferă cu o concentrație de O_2

de 80%), cînd PCO_2 va crește peste 60 mm Hg, cînd apar crizele de apnee și cînd acești parametri nu pot fi ameliorați de CPAP cu 80% flux de O_2.

Principiul ventilației mecanice este de a crea un gradient de presiune între plămîn și orificiul bucal, gradient care va permite umplerea plămînului cu gaz. Acest gradient de presiune se poate realiza prin administrarea intermitentă, în căile aeriene superioare, a unui flux de gaz sub presiune sau producînd intermitent o presiune negativă în jurul cutiei toracice.

Ventilatoarele care creează presiune pozitivă intermitentă sînt de două tipuri:

— Cu flux de gaz sub presiune constantă furnizat intermitent în timpul inspirator prin deschiderea unei valve. Dintre aceste tipuri de aparate, citām *„Loosco"* și *„baby Bird"*.

— Cu volum constant de gaz furnizat intermitent în timpul inspirației prin împingerea unui piston. Din aceste tipuri de respiratoare amintim: „Bourns LS 104—150", „Siemens Elma", „Vickers" și „Cavitron".

Indiferent de tip, ventilatorul trebuie să furnizeze un flux suficient de mare pentru a realiza oxigenarea sîngelui, eliminarea CO_2 și de a compensa spațiul mort al aparatului (tubulatură, încălzitor), modificările de volum date de presiunea pozitivă și pierderile de gaz din sistem (la nivelul sondei de intubație). Orice tip de ventilator prezintă următoarele dispozitive:

— Mixer de gaz care permite un flux cu o proporție de O_2 între 21 — 100%.

— Dispozitiv de reglare a raportului dintre inspirație/expirație în favoarea ambilor timpi.

— Buton de reglare a presiunii maxime a fluxului de gaz în timpul inspirației.

— Încălzitor și umidificator al fluxului de gaz (32—37°C).

— Dispozitiv pentru creșterea presiunii expiratorii pozitive la sfîrșitul expirației între 0—25 cm H_2O (PEEP).

— Dispozitiv de reglare a volumului respirator curent *(tidal volum)*. Realizarea unui *tidal volum* constant se face cu dificultate datorită pierderilor de gaz de la nivelul sondei de intubație și de variațiile permanente ale complianței pulmonare. Se poate obține un *tidal volum* constant cu respiratorul cu volum constant intermitent.

— Dispozitiv care permite reglarea ritmului respirator.

— Dispozitiv care permite declanșarea ritmului respirator de către copil *(trigger)*. Acest dispozitiv nu poate fi declanșat de către copilul mic, ritmul respirator fiind controlat de inerția mare a aparatului de respirat (în special la *„Loosco")*.

A. *Folosirea respiratorului:*

— Înainte de a se cupla aparatul la copil se va controla etanșeitatea circuitului și se va regla nivelul superior al presiunii dorite, astupînd orificiul extern al tubului cu degetul.

— Se va controla temperatura fluxului de gaz. Ventilatorul de tip „Baby-Bird" furnizează un flux de gaz neîncălzit, acest lucru reprezentînd un dezavantaj al aparatului. Se va evita condensarea vaporilor de apă în tuburile respiratorului, introducîndu-le cît mai mult în interiorul incubatorului.

— Se va fixa presiunea pozitivă la 25 cm H_2O și ritmul respirator la 40/min.

Creșterea presiunii în circuit îmbunătățește schimbul de gaze dar crește riscul de pneumotorax. Scăderea frecvenței respirațiilor și creșterea raportului I/E la 4: 1 va crește PaO_2, mai ales la nou-născutul cu DRI, și permite o bună ventilație la presiune mai scăzută. Acest lucru se poate realiza numai cu un respirator de tip „Baby-Bird" sau „Bourns" la care se poate obține un raport I/E de 4: 1. Raportul maxim I/E la „Loosco" este de 1: 1, din acest punct de vedere fiind un ventilator neadecvat tratamentului membranei hialine.

— Se va ajusta procentul de FiO_2 necesar pentru a obține o PaO_2 de 50—70 mm Hg.

Deși ventilația mecanică se poate face pe mască sau prin canulă nazală, intubația traheală este mai eficientă.

2.11.1.14. INTUBAȚIA TRAHEALĂ

Intubația constă în introducerea prin orificiul glotic a unui tub de material plastic pînă la nivelul jumătății superioare a traheei. La nou-născut se vor folosi numai sonde drepte cu diametrul intern între 2,5 mm (la prematurul mai mic de 1 250 g) și 3,5 mm (la nou-născutul mai mare de 2 000 g). Sonda de intubație se poate introduce pe gură sau pe nas fiind ghidată cu o pensă, în condițiile vizualizării orificiului glotic cu ajutorul laringoscopului cu lamă dreaptă. Distanța la care trebuie să ajungă vîrful sondei (jumătatea distanței dintre glotă și bifurcarea traheei) se calculează împărțind lungimea nou-născutului la 5. Poziția sondei după efectuarea intubației se controlează totdeauna radiologic. Înaintea și între încercările de introducere a sondei traheale (tentativa de intubație nu va depăși 30 de sec. deoarece produce bradicardie) se va ventila copilul cu O_2 100% administrat pe mască. În condiții de urgență, în apneea la naștere, se va prefera intubația orotraheală. Pentru o bună stabilitate a sondei, în condițiile respirației artificiale prelungite, se preferă intubația naso-traheală. Spațiul dintre sonda de intubație și peretele traheei trebuie să fie suficient de larg pentru a permite pierderi de gaz la o presiune pozitivă de 10 cm H_2O.

Pentru a preveni obstruarea sondei de intubație se practică aspirația conținutului său după ce s-au introdus 0,5 ml dintr-o soluție de ser fiziologic, neomicină și alfa-chemotripsină. Dacă cantitatea de secreție bronșică este abundentă se va aspira conținutul sondei la fiecare oră. Înainte și după toaleta sondei se va ventila nou-născutul timp de 2 minute cu O_2 100%.

Pe toată perioada ventilației mecanice, medicul își asumă responsabilitatea totală a schimburilor gazoase ale nou-născutului. De aceea, este necesară o monitorizare continuă a gazelor sanguine și a parametrilor vitali. Aceste dozări se vor efectua la un interval de 4 ore și ori de cîte ori se vor schimba unul din parametrii ventilației. Scopul acestei monitorizări, este de a menține PaO_2 între 50 și 70 mm Hg, PCO_2 între 35 și 45 mm Hg și pH între 7,30 și 7,45.

2.11.1.14.1. Interpretarea rezultatelor dozărilor de gaze la nou-născutul ventilat artificial

O scădere bruscă a PaO_2 și o creștere a PCO_2 însoțită de deteriorarea stării clinice a nou-născutului se poate datora:

— unor factori care țin de sondă sau ventilator: scăderea concentrației de O_2, pierderea de flux gazos, defecțiuni mecanice, dislocarea, obstruarea sau pătrunderea sondei în bronhia principală dreaptă;

— unor factori care complică evoluția bolii pulmonare: pneumotorax, hemoragie cerebrală, convulsii, hipoglicemie sau infecție septicemică.

O scădere lentă a PaO_2 și creșterea PCO_2 sugerează folosirea unor parametri necorespunzători de ventilație. Scăderea PaO_2 este dată de creșterea șuntului sanguin intrapulmonar prin atelectazie progresivă. Acest parametru se poate ameliora crescînd presiunea de ventilație cu 5 cm de H_2O, *tidal volumul* cu 3—5 ml, scăzînd frecvența de ventilație, crescînd raportul I/E și crescînd presiunea expiratorie pozitivă—PEEP *(positive end expiratory pressure)*.

— Creșterea PCO_2 fără modificări importante ale PaO_2 este produsă de creșterea spațiului mort (alveole ventilate dar neperfuzate); se corectează crescînd frecvența de ventilație și *tidal volumul*.

— Scăderea PCO_2-alcaloză respiratorie prin hiperventilație; se vor reduce toți parametrii de ventilație pînă la revenirea la normal a PCO_2.

Creșterea PaO_2 fără modificări ale PCO_2 se produce în condițiile ameliorării membranei hialine însoțită de reducerea atelectaziei. În această împrejurare se va reduce concentrația de O_2 administrat (FiO_2 sub 70%) înaintea reducerii altor parametri de ventilație.

În prezența emfizemului interstițial se va crește frecvența de ventilație la 60—70 resp./min. și se va scădea presiunea sub 30 cm H_2O.

În sindromul de aspirație de meconiu este necesară o presiune crescută de distensie pulmonară pînă la 50—60 cm H_2O, ritm respirator crescut 60—70 mîn. și un timp inspirator scurt. Se va încerca să se obțină un grad de alcaloză respiratorie cu pH 7,45—7,55 și PCO_2 22—30 mm Hg, care va favoriza scăderea presiunii în circulația pulmonară.

Ventilația mecanică se va întrerupe în condițiile în care, pentru a obține o bună oxigenare a nou-născutului, concentrația de O_2 inspirat ajunge sub 40% și presiunea de inflație necesară la 20 cm H_2O. După detubarea nou-născutului se va administra 1 mg de Dexametazon i.v. pentru a preveni edemul traheal. După detubare nou-născutul se va respira o perioadă de timp sub C.P.A.P., cu canulă nazală, la o presiune de 2—4 cm H_2O și cu o concentrație de O_2 cu 10% mai mare decît înainte de detubare. Atît în timpul ventilației cît și sub C.P.A.P. se va schimba poziția nou-născutului la un interval de 1—2 ore. Pe toată perioada ventilației mecanice se va menține o temperatură constantă și se va administra alimentație parenterală.

2.11.2. BOLILE CARDIACE

Patologia cardiovasculară în perioada neonatală este dominată de bolile cardiace congenitale. Incidența generală a cardiopatiilor congenitale este de 8,8 la 1 000 nou-născuți vii. Dintre acestea, 2,3‰ prezintă urgențe cardiologice în perioada neonatală. Gravitatea acestor boli este relevată și de mortalitatea ridicată prin cardiopatii congenitale, 1,2‰ respectiv

30% din totalul deceselor la nou-născuți, reprezentînd a doua cauză de mortalitate după bolile determinate de prematuritate. Frecvența anumitor cardiopatii congenitale este diferită în funcție de perioada de vîrstă studiată (tabelele 2.47, 2.48, 2.49).

Tabelul 2.47

Frecvența bolilor cardiace congenitale în primul an de viață, 0—365 zile
(după Bucley L. P., modificat)

Diagnosticul	Procentajul
Primele 5 cardiopatii în ordinea frecvenței (49%)	
Defect septal ventricular	16,1
Tetralogie Fallot	9,2
Transpoziția arterelor mari	9,1
Coarctația aortei	7,8
Hipoplazie de ventricul stîng	7,0
Următoarele 5 cardiopatii, în ordinea frecvenței (24%)	
Creșterea rezistenței vasculare pulmonare*	6,3
Persistența canalului arterial	5,7
Defecte endocardice auriculare	5,0
Malpoziție	3,8
Stenoză pulmonară	3,8
Alte malformații (26,7%)	

* Se includ aici și formele secundare membranei hialine, aspirației de meconiu, sindromului de hiperconcentrație etc.

Tabelul 2.48

Frecvența cardiopatiilor congenitale în perioada neonatală precoce, 0—7 zile [1]
(după Bucley L. P., modificat)

Diagnosticul	Procentajul
Transpoziția arterelor mari	14,6
Hipoplazie de ventricul stîng	12,0
Rezistență vasculară pulmonară crescută	10,4
Tetralogie Fallot	8,4
Coarctația aortei	6,6
Defect septal ventricular	6,6
Malpoziție	5,7
Atrezie pulmonară cu sept ventricular intact	5,5
Persistența canalului arterial	3,5
Ventricul unic	3,0
Alte malformații	22,9
Total	100,00

[1] 1 622 copii în „The New England Regional Cardiac Program, 1968 — 1977"

Tabelul 2.49

Frecvența cardiopatiilor congenitale în perioada neonatală tardivă de 8—30 de zile [1] (după Bucley L. P.)

Diagnosticul	Procentajul
Defect septal ventricular	16,8
Coarctația aortei	15,9
Transpoziția arterelor mari	8,4
Tetralogia Fallot	7,4
Defecte endocardice auriculare	6,0
Hipoplazie de ventricul stîng	5,3
Rezistență vasculară pulmonară crescută	5,3
Persistența canalului arterial	4,8
Anomalii totale ale întoarcerii venoase pulmonare	4,1
Ventricul unic	3,2
Total	100,00

[1] 385 copii în „ The New England Regional Cardiac Program, 1968 — 1977 "

2.11.2.1. DIAGNOSTICUL CARDIOPATIILOR CONGENITALE

Bolile structurale de cord pot simula boli pulmonare și bolile pulmonare pot simula boli cardiace. Adesea, boala cardiacă coexistă cu cea pulmonară (tabelul 2.50), fiecare din ele contribuind la tabloul clinic. Cele mai frecvente semne de prezentare sînt: cianoza (2/3 din cazuri), insuficiența cardiacă (1/2 din cazuri), aritmiile și șocul cardiogen (tabelele 2.50, 2.51, 2.52). Mai rar, boli cardiovasculare serioase pot fi suspectate prin descoperirea aritmiei, tahipneei, hepatomegaliei, edemelor periferice, hipertensiunii sistemice, ritmului de galop sau a unui examen paraclinic anormal (radiografie toracică sau

Tabelul 2.50

Diagnosticul diferențial între cianoza de etiologie pulmonară și cardiacă

	Pulmonară	Cardiacă
Istoric	prematuritate, cezariană, mamă diabetică	copil la termen, mamă diabetică
Clinic	detresă respiratorie, dispnee, geamăt, tiraj	mai mult cianotic decît dispneic, suflu, puls anormal, ficat mare
Rx cardio-pulmonar	cord normal, anomalii pulmonare	cord de volum normal sau mărit, anomalii ale vascularizației pulmonare sau congestie venoasă pulmonară
ECG	normal sau hipertrofie ventriculară dreaptă	posibil anormal (HVD; HVS) frecvent anormal
Astrup	$PaO_2 < 100$, se ameliorează cu O_2	$PaO_2 < 100$, nu se ameliorează la testul de hiperoxie
	$PCO_2 > 40$	$PCO_2 < 40$
	PaO_2 se ameliorează după CPAP, sau alt tip de asistență respiratorie	

Tabelul 2.51

Frecvența cu care se întîlnește cianoza în bolile cardiace congenitale [1] **la nou-născut** (după Bucley L. P.)

Clasificare	Procentaj
Cianogene (36%)	
Tetralogia Fallot	9,2
Transpoziția arterelor mari	9,1
Hipoplazia de ventricul sting	7,0
Atrezie de pulmonară cu sept interventricular intact	2,9
Ventricul unic	2,8
Anomalie totală a întoarcerii venoase pulmonare	2,4
Atrezie de tricuspidă	2,3
Potențial cianogene (39%)	
Coarctație aortă	7,8
Defecte endocardice auriculare	5,0
Malpoziție	3,8
Stenoză de pulmonară	3,2
Rezistență pulmonară vasculară crescută	6,3
Miocardită	2,2
Alte boli	11,1
Necianogene (25%)	
Defect septal ventricular	16,1
Persistența canalului arterial	5,7
Defect septal atrial	3,1

[1] 3 627 copii în „ The New England Regional Infant Cardiac Program, 1968—1977 ".

Tabelul 2.52

Diagnosticul diferențial al cardiopatiilor congenitale cu alte afecțiuni care se pot manifesta în perioada de nou-născut (după Ulmer H. E.)

Diagnosticul de bază	Semne clinice însoțitoare	Se face diagnostic diferențial prin:
Insuficiență respiratorie	cianoză/tahidispnee	ECG și FCG fără modificări, testul la hiperoxie; cu creștere marcată a PaO_2
Septicemie	ECG aspect de cardiomiopatie	hemocultură (+), trombopenie
Anemie severă	tahicardie, insuficiență cardiacă	Hb < 10 g%, ameliorare după transfuzie
Methemoglobinemia	cianoză și hipoxie	PaO_2 normal, saturare arterială scăzută, evidențierea methemoglobinemiei
Hipoglicemia	cardiomegalie	glicemia (hipoglicemia) se poate asocia insuficienței cardiace severe, aspect clinic
Tireotoxicoza congenitală	tahicardie, suflu, cardiomegalie	TSH, T3/T4, aspect clinic
Fistula arterio-venoasă, extracardiacă	cardiomegalie, suflu	suflu periferic auscultația craniului!
Copil din mamă cu diabet	cardiomegalie, pletoră, cianoză	glicemie, istoric
Persistența circulației fetale		testul la Tolazolină

ECG). Cea mai frecventă cauză de moarte în perioada neonatală (în afară de prematuritate cu complicațiile ei) este reprezentată de MCC. 70% din nou-născuții cu malformații cardiace fatale au una din următoarele 5 anomalii structurale (Liebman J., Borkat G., Hirschfeld S.): a) sindromul ventriculului stîng hipoplazic; b) coarctația de aortă complicată; c) transpoziția marilor artere; d) sindromul ventriculului drept hipoplazic; e) tetralogia Fallot severă.

Examenul unui nou-născut suspectat de o boală serioasă de cord. Se vor căuta antecedente familiale de: MCC, boală a țesutului conjunctiv, glicogenoză, hiperkaliemie sau de boală ereditară rară.

Privitor la *sarcină* se vor face investigații privitor la: rubeolă, infecția cu virus Coxsackie, expunere la radiații, amenințare de avort.

Istoricul nașterii va include vîrsta gestațională și starea n.n. la naștere (eliminare de meconiu, scor Apgar mic).

a) *Comportamentul nou-născutului:* activitatea spontană a n.n. și răspunsul la stimuli oferă informații despre seriozitatea bolii. Un n.n. cu aport tisular de oxigen redus, fie prin maladii de cord cianogene (fie prin insuficiență cardiacă) va avea puține mișcări spontane, probabil pentru a păstra oxigenul disponibil pentru nevoile metabolice de bază. În cazuri extreme, un nou-născut cu boală severă de cord (miocardită sau sindrom de hipoplazie a cordului stîng) va fi apatic și flasc (hipoton) și nu va prezenta aproape nici un răspuns la stimuli.

b) *Tipul de respirație.* Tahipneea e un semn puțin specific (un număr de respirații > 45/minut sau > 60/minut — la n.n. cu greutate mică la naștere). Tahipneea susținută se întîlnește în multe boli de cord, boli pulmonare sau în boli ce împiedică mecanic funcția respiratorie (pneumotorax, hernie diafragmatică).

Creșterea volumului respirator curent se întîlnește la sugari cu MCC și flux pulmonar scăzut (se pierde mult din ventilație pentru că alveolele sînt hipoperfuzate). Se mai întîlnesc la nou-născuții cu persistența circulației fetale (PCF), tromboze multiple ale arterei pulmonare și unele cazuri de displazie bronhopulmonară.

Scăderea volumului respirator curent. Se întîlnește la nou-născuții cu insuficiență cardiacă (IC) severă, șoc cardiogen, hemoragie intracerebrală, hemoragie subdurală, malformații intracraniene grosolane, meningită, encefalită, insuficiență supra renală și septicemie. Subventilația e produsă fie de plămîni rigizi (cu complianță scăzută), fie prin interferență cu servomecanismele normale prin care anomaliile gazelor sanguine și pH-ul LCR reglează respirația.

Retracțiile intercostale sînt caracteristice pentru o boală pulmonară primară (MMH, pneumonie), cazurile de interferență mecanică cu funcție pulmonară (pneumotorax, hernie diafragmatică). Apar și în IC severă, cînd există obstrucție bronșică, produsă de transsudatul alveolar. Retracții intercostale sau subcostale sugerează obstrucția căilor aeriene sau plămîni cu complianță scăzută.

Bătăile aripilor nasului se întîlnesc tipic la nou-născuți cu MMH, pneumonie și boli cardiace cu hiperirigație pulmonară, complicată cu pneumonie. Bătăile preinspiratorii ale aripilor nasului reprezintă probabil o încercare de a reduce rezistența căilor aeriene și anume aceea a căilor aeriene strîmte (nazale).

Geamătul expirator e tipic pentru boli pulmonare primare (MMH, pneumonie). E interpretat ca o încercare de a prelungi presiunea pozitivă din alveole.

Stridorul sugerează o interferență mecanică cu funcția pulmonară (inel vascular ce comprimă traheea). Se mai întîlnește în traheomalacie, pneumotorax, anomalii ale cutiei toracice, chist bronhogenic, mase mediastinale. Numitorul comun este obstrucția căilor aeriene în timpul inspirației.

Crizele de apnee, la nou-născut la termen, sugerează o boală a SNC, dar apar și în faza de epuizare a bolilor pulmonare și cardiace. Apar și în caz de hipoglicemie (mulți n.n. cu sindrom de hipoplazie a inimii stîngi au hipoglicemie severă și de asemenea crize de apnee).

Ralurile nu apar la nou-născuți cu boli cardiace. De obicei ele sugerează o boală primară pulmonară.

c) *Pulsul arterial și măsurarea presiunii arteriale.* La nou-născuții normali se simte pulsul radial, tibial posterior și la pedioasă. Cînd se simte un puls puternic la picior, sincron cu pulsul radial, se poate exclude o coarctație postductală, de tip adult. E necesar să se palpeze ambele pulsuri radiale, pentru că stenoza supravalvulară aortică, stenoza de istm aortic și coarctația juxtaductală — toate duc la o presiune crescută în brațul drept în comparație cu brațul stîng. Dispariția pulsului femural semnifică coarctație. Dispariția pulsului la toate arterele semnifică colapsul.

Forma de coarctație cea mai frecventă la nou-născut e cea juxtaductală sau preductală, în care 1/2 inferioară a corpului e perfuzată cu sînge din VD (prin canalul arterial) și în această situație, pulsul femural și al piciorului sînt adesea normale și membrele inferioare pot fi cianotice, în comparație cu mîinile (vezi 2.11.2.4.2, pag. 304.).

Dacă sînt suspectate pulsuri hiperactive, ca în caz de PCA, trebuie să fie verificat pulsul palmar sau digital, care nu sînt normal palpabile.

Presiunea sistolică a brațului poate fi măsurată cu o manșetă de 2,5—5 cm cu detecție Doppler a sîngelui arterial. Presiunea diastolică poate fi măsurată cu arteriosonda (care detectează mișcarea peretelui arterial, ca și rapiditatea sîngelui).

d) *Presiunea venoasă* e de utilitate diagnostică redusă la nou-născut. Nu arată cifre crescute, din cauza distensibilității hepatice la nou-născut (în comparație cu complianța lui mai scăzută la vîrste mai mari). Ocazional se pot vedea venele gîtului destinse (la copilul ținut vertical) și, rareori, o undă „a" proeminentă, sugerînd obstrucția golirii atriale (atrezia tricuspidiană, anomalie Ebstein a valvei tricuspide). Cînd presiunea venoasă e foarte mare, venele scalpului pot apărea destinse.

e) *Dimensiunile ficatului.* Normal ficatul se palpează la 2—3 cm sub marginea costală dreaptă, pe o linie ce unește mamelonul drept cu ombilicul. Mărimea ficatului e un indice al severității insuficienței cardiace drepte (semn de congestie venoasă sistemică), în acest caz, ficatul este la 5—6 cm sub rebordul costal. Dar sînt și alte boli care se pot prezenta cu ficat mare la nou-născut.

f) *Edeme periferice.* Ocazional pot apărea edeme (ce lasă urmă la apăsare) pe dosul mîinilor și picioarelor. Rareori sînt edeme mai întinse, sacrate și ale pleoapelor. În genere, lipsa creșterii PVC în IC la nou-născut împiedică și dezvoltarea unor edeme marcate.

g) *Alura cordului* la nou-născutul la termen e 130/minut (limite 70—180 bătăi/minut în prima săptămînă de viață), ECG poate revela aritmii benigne (clinic neevidente).

h) *Sufluriile cardiace.* Boli cardiace serioase pot exista fără sufluri și invers; un suflu intens poate apărea într-o entitate benignă (ex. un DSV mic). Nou-născuții cianotici cu o malformație cardiacă au (în genere) un prognostic mai bun cînd suflul care se aude e mai intens. Cu cît boala cardiacă e mai severă, suflul e mai mic. Sau, altfel spus, cînd suflul este problema principală, situația e de obicei benignă. Nou-născuții trebuie ascultați pentru sufluri de mai multe ori, pentru că suflul poate fi intermitent (de ex. PCA).

i) *Zgomotele cardiace* la nou-născuți cu o MCC serioasă sînt de obicei anormale. Un singur zgomot II, după primele 12 ore de viață, arată de obicei o boală de cord. Un zgomot II net-dedublat sugerează de obicei o boală pulmonară (deși poate fi prezent în transpoziția marilor artere cu sept intact).

Diagnosticul diferențial al principalelor cardiopatii congenitale care prezintă

Defectul	Simptome	Forma și mărimea cordului la Rx	Vascularizația pulmonară
Transpoziție-D simplă	cianoză, hipoxie, acidoză, în ziua a 3-4-a de viață	„contur de ou culcat pe o parte", mediastin superior strîmtat	de obicei ++
Anomalie totală a întoarcerii venoase pulmonare	cianoză, insuficiență cardiacă	„siluetă de om de zăpadă"	de obicei ++
Defect septal ventricular	insuf. cardiacă, dificultăți în alimentație	cardiomegalie	++
Canal arterial permeabil	insuf. cardiacă, detresă respiratorie	cardiomegalie	++
Coarctație de aortă	Insuf. cardiacă; puls: braț (+), picior (−)	de obicei cardiomegalie	normal/+
Stenoză pulmonară strînsă	cianoză, șoc	de obicei cardiomegalie	normal/−
Tetralogie Fallot	cianoză fără insuficiență cardiacă	mic cu vîrful ridicat	(−)
Pseudotruncus	cianoză fără insuficiență cardiacă	mic cu mediastin superior strîmtat	(−)
Truncus arteriosus	insuf. cardiacă, posibil cianoză	cardiomegalie	normal/++
Atrezie de tricuspidă	cianoză, posibil insuf. cardiacă	de obicei nesemnificativ	(−)/normal
Sindr. cordului stîng hipoplastic	șoc, oligurie, cel mai frecvent în 1-2-a zi	cardiomegalie	(+), normal/+
Fibroelastoză endocardică	insuf. cardiacă progresivă	cardiomegalie	normal

Un click (clacment, pocnet) de ejecție sistolică pulmonară poate fi normal în primele ore, dar după aceea este anormal, arătînd: o arteră pulmonară largă, o aortă largă, sau un trunchi arterial. Dacă bolnavul are o boală pulmonară fără MCC și are un zgomot II dedublat sau unic (nededublat), ne putem aștepta la o rezistență vasculară pulmonară crescută.

2.11.2.2. EXPLORĂRI PARACLINICE

Radiografia toracică. Este de preferat examenul toracelui din față în poziția verticală (dacă starea nou-născutului permite). Pozițiile de radiografiere laterale și oblice nu aduc un beneficiu diagnostic în perioada de nou-născut. Radiografia toracică are două scopuri: *a)* să evalueze tipul

Tabelul 2.53

o simptomatologie severă în perioada neonatală (după Ulmer H. E.)

ECG	FCG	Proceduri aplicabile în perioada neonatală
de obicei nespecific	frecvent suflu mezosistolic	cateterism, angiocardiografie, atrioseptostomie, balonatrioseptostomie
HVD	de obicei suflu mezosistolic dedublarea Z_2	cateterism, angiocardiografie, balonatrioseptostomie, chirurgie de urgență
HVD HBV	de obicei suflu halosistolic dedublarea Z_2	cateterism, bandare de pulmonară
HVD HBV	frecvent, nu mai mult decît suflu halosistolic Z_2	ligatură precoce (dacă este necesar)
HVD HBV	frecvent, nu mai mult decît suflu halosistolic	rezecție preductală
HVD	de obicei suflu halosistolic dedublare Z_2	comisurostomie
HVD	frecvent suflu mezosistolic	nu se administrează digitală, cateterism mai tîrziu
HVD	frecvent suflu mezosistolic	cateterism, angiocardiografie, anastomoze (dacă este necesar)
HVD HBV	frecvent suflu mezosistolic și suflu protodiastolic	bandare (dacă este necesar), anastomoză (dacă este necesar)
devierea axului la stînga	frecvent suflu halosistolic	cateterism, angiocardiografie, balonatrioseptostomie (dacă este necesar) anastomoză (dacă este necesar)
frecvent HVD; absența activității ventriculare stg.	frecvent suflu mezosistolic	prognostic nefavorabil
hipervoltaj	de obicei nu se ascultă suflu	încercare de tratament conservator, prognostic nefavorabil

și severitatea bolii de cord; β) să detecteze afecțiunile ce pot simula o boală de cord (boală pulmonară primitivă, pneumotorax, hernie diafragmatică).

Timusul mare interferează cu evaluarea dimensiunilor cordului. Un raport cardio-toracic > 0,60 pe un clișeu de bună calitate, în inspirație profundă, indică o cardiomegalie. În prezența sindromului de detresă respiratorie și a unui canal arterial deschis, I.C. poate fi diagnosticată chiar fără cardiomegalie (din cauza distensibilității miocardice la prematuri).

Electrocardiografia din primele 24 ore prezintă o mare variabilitate din mai multe cauze: 1) schimbările circulației fetale: închiderea foramenului ovale și a canalului arterial, îndepărtarea placentei, scăderea presiunii pulmonare; 2) vîrsta gestațională, pH, starea electroliților serici (Na, K, Ca); 3) interpretarea ECG e dificilă prin existența HVD fiziologice. Cu toate acestea, ECG este obligatorie cînd se suspectează o boală de cord.

Echocardiografia. Metoda este neinvazivă și utilă în perioada neonatală pentru detectarea unor modificări cardiace mai grosolane (hipoplazia ventriculară stîngă, transpoziția arterelor mari, atrezia valvulară) și indirect, se poate determina prezența canalului arterial permeabil la nou-născut cu membrană hialină, prin măsurarea atriului stîng și a arcului aortic.

Testul de hiperoxie. Dacă PaO_2 nu crește după administrarea de O_2 100%, timp de 10 minute, se poate afirma că există un *shunt* dreapta-stînga important, determinat de o modificare anatomică care împiedică trecerea sîngelui venos spre plămîni pentru a fi oxigenat. Deși posibilitatea unor tulburări importante de difuziune pulmonară nu poate fi exclusă, o PaO_2 <35 mm Hg, după testul la hiperoxie, pledează pentru o transpoziție a arterelor mari.

Hipoglicemia poate simula o MCC cu cardiomegalie și cianoză. Hipoglicemia poate complica o serie de boli cardiace severe (sindromul cordului stîng hipoplazic). Hipoglicemia trebuie tratată cu soluție de glucoză în timpul investigării și tratamentului bolii de cord subiacente.

Electroliții serici (Na, K, Cl) trebuie determinați pentru că pot apărea la nou-născuți cu boală cardiovasculară neonatală, anomalii ale electroliților și pentru că insuficiența suprarenală poate imita o cardiopatie.

Methemoglobinemia (congenitală sau dobîndită) poate simula o MCC cianogenă. Sîngele este ciocolatiu și nu devine roșu cînd e pus pe lamă și expus la aerul camerei. Diagnosticul e confirmat prin spectroscopie (bandă de absorbție caracteristic la 634 μ) și prin răspunsul rapid la albastru de metilen intravenos (1—2 mg/kg). Pentru o medicație de durată acidul ascorbic per os e preferabil, deși mai puțin activ (300—500 mg/zi).

Anumite explorări cardiace, cum ar fi *cateterismul* cordului (drept sau stîng) sau *angiocardiografia*, prezintă un risc important atunci cînd sînt folosite la nou-născut, mortalitatea fiind de 8,3%, în comparație cu 0,1% la sugarul mai mare de 1 lună. Din aceste motive indicația de cateterism cardiac la nou-născut se limitează la următoarele două împrejurări:

— cînd este necesară, și posibilă, *o corecție chirurgicală* de urgență în prima lună de viață;

— atunci cînd se suspicionează un defect congenital inoperabil sau o boală cardiacă nestructurală care nu poate fi exclusă decît prin cateterism cardiac, în vederea excluderii unei intervenții chirurgicale. În primele zile de viață se poate cateteriza atriul drept prin vena ombilicală, în condițiile în care *ductus venosus* rămîne permeabil.

2.11.2.3. CIANOZA NEONATALĂ

Motivul pentru care e suspectată o boală de cord serioasă în primele zile de viață este cianoza, cu sau fără IC. Cianoza centrală (prin saturație anormal de joasă a sîngelui arterial cu oxigen) se poate recunoaște la nou-născut cînd 3 g sau mai mult de Hb redusă este prezentă în sîngele arterial. Din motive insuficient de clare, cianoza e mai greu de recunoscut la nou-născut decît la copilul mai mare (cînd cianoza centrală este net vizibilă, ea corespunde cu o tensiune foarte scăzută de oxigen arterial). Dacă nou-născutul e anemic (8 g Hb%) saturația cu oxigen la care cianoza e vizibilă e foarte scăzută (63%); invers în caz de policitemie (24 g Hb%) saturația cu oxigen poate fi destul de înaltă (88%). Cianoza periferică (acrocianoza) e definită ca o colorație vînătă limitată numai la pielea extremităților (în vreme ce sîngele arterial e normal saturat). În general, este un fenomen normal.

Distincția între cianoza centrală și periferică nu este însă absolută totdeauna și elucidarea necesită măsurarea saturației arteriale în oxigen sau a tensiunii oxigenului (PaO_2).

Referindu-ne la aceste criterii, desaturația arterială semnificativă (cianoză centrală) e considerată a fi prezentă, dacă PaO_2 este sub 60 mmHg la vîrsta de 24 ore sau dacă saturația arterială a oxigenului e sub 94%. Hb fetală are o saturație cu oxigen mai mare la presiuni ale oxigenului mai mici (față de Hb adultului).

Hemoglobina fetală are cu 40% mai puțină afinitate pentru 2,3-difosfoglicerat (2,3-DPG) decît Hb adultă. Aceasta face ca Hb fetală să se comporte ca și cînd nivelele 2,3-DPG ar fi scăzute, cu deviere spre stînga a curbei de disociere a Hb și o saturație crescută cu oxigen a hemoglobinei la orice PaO_2 dată (și eliberare redusă de oxigen țesuturilor). Aceasta are un efect de „mascare" a unei situații serioase (îngreunează recunoașterea cianozei) (un nou-născut cu o cianoză abia detectabilă poate avea PaO_2 de numai 35—40 mmHg).

Pe de altă parte, hematocritul relativ înalt al nou-născutului tinde să faciliteze recunoașterea cianozei. Din aceste motive, măsurarea PaO_2 este mai sigură decît inspecția sau decît saturarea cu oxigen. În mod normal, nou-născutul atinge PaO_2 de 45 mm Hg la vîrsta de o oră și PaO_2 de 60 mm Hg la vîrsta de o zi.

Se va evita recoltarea în timpul plînsului (care produce și hiperventilație alveolară și shunt atrial D → S). Sînt de mai mare valoare măsurătorile în serie.

I) **Abordarea diagnosticului cianozei centrale.** Cianoza centrală indică o saturație scăzută arterială cu O_2 și poate fi produsă fie prin shunt cardiac, fie prin shunt intrapulmonar D → S.

Diagnosticul se face prin observație clinică, radiografie toracică, valorile gazelor sanguine, ECG. Cateterismul cardiac și angiocardiografia sînt necesare aproape totdeauna pentru un diagnostic anatomic precis al MCC. Metodele invazive de investigație sînt justificate cînd există posibilități corespunzătoare de tratament chirurgical.

În timpul examenului clinic, nou-născutul cianotic trebuie să fie într-o cameră caldă, liniștit sau în timpul somnului și să respire aer de cameră (neîmbogățit cu oxigen).

1. *Tipul respirator* va fi observat privitor la frecvența, adîncimea respirației, prezența retracțiilor costale sau a geamătului, prezența bătăilor aripilor nasului.

2. *Mișcările spontane* vor fi observate. Letargia sau lipsa mișcărilor spontane adecvate sugerează șoc, septicemie sau boli intracraniene. Însă, nou-născutul cu cianoză avansată (de orice cauză) poate deveni acidotic, hipoton și fără răspuns la stimulii dureroși.

3. *Răspunsul cianozei la respirația de oxigen 100%* (FiO_2 100%). Simplificînd foarte mult lucrurile se poate spune că dacă un n.n. cianotic se ameliorează sub oxigen, hipoxemia e de origine pulmonară, în vreme ce dacă rămîne albastru, cianoza e de origine cardiacă.*

În realitate, lucrurile sînt, însă, mai complicate:

— întîi, la nou-născutul cu boli pulmonare (mai ales MMH) și cu shunturi mari D → S intrapulomnare și prin gaura ovală — nu crește PaO_2 cînd respiră oxigen 100%;

— al doilea, un nou-născut cu PCA izolată poate fi cianotic prin IC, transsudat alveolar și căi aeriene obstruate. El devine roz în O_2 100% pentru că mecanismul hipoxemiei este hipoventilația alveolară, dar boala de cord e problema lui de fond;

— în fine, dacă nou-născutul cu transpoziție este foarte cianotic în aerul din cameră, dar devine mai puțin cianotic în oxigen 100%, explicația nu stă în faptul că o boală pulmonară e cauza cianozei, ci oxigenul 100% inspirat a scăzut rezistența vasculară pulmonară, permițînd un amestec mai bun prin *foramen ovale*, canalul arterial sau ambele. El poate apărea clinic roz, dar PO_2*) nu va atinge niciodată 150 mm Hg. În cazurile în care PaO_2* crește peste 150 mm Hg aceasta înseamnă că nou-născutul nu are un shunt major D → S. Măsurarea pH-ului arterial va estima severitatea cazului.

Pentru măsurarea răspunsului gazelor din sînge, n.n. trebuie să respire oxigen la un FiO_2 mai mare de 90 % (timp de cel puțin 10 minute, pentru a spăla cea mai mare parte a azotului din zonele foarte slab ventilate).

4. *Perfuzia de tolazolină.* Tolazolina (priscolina) e un puternic vasodilatator periferic, cu proprietăți adrenolitice și colinergice. Doza e de 0,5—1 mg/kg intravenos. Răspunsul pozitiv este scăderea rezistenței vasculare pulmonare cu o creștere marcată în PaO_2** în sîngele arterial ombilical. Un răspuns pozitiv e sugestiv, nu conclusiv, pentru un cord fără anomalii structurale.

De exemplu, o coarctație juxtaductală cu hipertensiune pulmonară poate prezenta un răspuns similar „persistenței circulației fetale". Însă, în coarctația juxtaductală, pulsul femural poate scădea sau dispărea cînd presiunea scade în artera pulmonară și VD.

---

* PaO_2 (aerul respirat din cameră) oferă o estimare a severității cazului. Un $PaCO_2$ crescut (aerul camerei) implică hipoventilație alveolară, iar neputința PaO_2 de a crește semnificativ la O_2 100% arată un shunt D → S.

** Poate crește foarte lent în caz de shunt D → S sau de asincronism ventilație/perfuzie, dacă hiperventilația compensatorie e neadecvată.

5. *Alte teste de laborator.* Se va căuta hipoglicemia, ca un factor ce contribuie la cianoza centrală. Methemoglobinemia va fi suspectată pe lipsa sîngelui de a deveni roșu cînd e expus la aer. Anomaliile electroliților vor ajuta la identificarea hiperplaziei corticalei suprarenale și a insuficienței suprarenale. Ultima poate imita MCC. Măsurarea hematocritului va permite detecția sindromului de hipervîscozitate. Leucocitoza va indica septicemie.

6. *Radiografia pulmonară* arată mărimea cordului și vascularizația pulmonară. Se pot indentifica MMH, hipoplazia bronhopulmonară, limfangiectazia congenitală, hernia diafragmatică, chistele pulmonare, plămînul hipoplastic, agenezia pulmonară, emfizem lobar congenital, pneumonie, penumotoraxul și chilotoraxul (toate asociate cu cianoză).

7. *ECG* e adesea de un redus ajutor în diagnostic. Uneori e de mare ajutor: DSA cu HVS sugerează atrezie de tricuspidă. În alte cazuri, arată HVD, care e asociată cu multe forme de boli pulmonare și cardiace (inclusiv HVD fiziologică la această vîrstă).

8. *Echocardiografia* (modul M) e o metodă non-invazivă foarte valoroasă în neonatologie. Cu ajutorul ei se pot determina mișcările valvei, funcția VS, precum și presiunea diastolică în artera pulmonară și relația ei cu rezistența vasculară pulmonară. Echografia poate face următoarele diagnostice: sindrom de hipoplazie a VS (evitînd cateterismul) și a VD, tetralogia Fallot, transpoziția marilor artere, întoarcerea venoasă pulmonară anormală totală, truncus arteriosus. Proba unor cavități și vase în relații normale poate ajuta la diferențierea unei boli cardiace de simptomele ce se văd în septicemie, hipoglicemie. Dacă echografia e absolut normală, ca sugerează că boala principală e pulmonară și, deci, cateterismul e inutil.

Echocardiograma măsoară dimensiunile VS și AS, ceea ce e util în tratamentul prematurului cu PCA și MMH. Prezența canalului arterial deschis duce la *shunt* S → D cu mărirea AS și a VS. În prezența acestor date se poate decide ligatura canalului (medicală sau chirurgicală). Identificarea echogramei pulmonare permite măsurarea fazei de preejecție și de ejecție a sistolei VD. Raportul între acestea reflectă presiunea diastolică din artera pulmonară și rezistența vasculară pulmonară; el e de mare ajutor în diagnosticul sindromului de persistență a circulației fetale (raport crescut).

Echocardiografia de contrast poate determina sediul unui *shunt* D → S intracardiac (injectare de soluție salină izotonă într-o venă periferică, microbulele produse de această injecție sînt recepționate și apariția lor secvențială în diferite cavități arată direcția shuntului). Echocardiografia bidimensională reproduce „angiograma" intracavitară.

II) Categoriile de boli ce produc cianoza centrală la nou-născut *(după Lees H. M. și Sunderland O.C.)*: 1. *MCC cu shunt D → S* și irigația pulmonară redusă (tetralogia Fallot, atrezie pulmonară, atrezie de tricuspidă, stenoza pulmonară extremă). Mecanismul cianozei e *shuntarea* sîngelui D → S.

Respirațiile sînt adînci „oftate". Sufluri — prezente de obicei. Nu se constată nici un răspuns după oxigen 100%. Cordul poate fi mare sau mic, pH-ul e normal sau acidemic. ECG, echocardiografia, cateterismul, angiografia sînt utile.

2. *MCC cu shunt D → S* și irigație pulmonară crescută (anomalia Ebstein, transpoziția marilor artere, întoarcerea venoasă pulmonară anor-

mală totală, trunchi arterial, DSV foarte larg). Respirațiile sînt rapide (30—60/minut). Se pot auzi sufluri. Cord mare (în afară de întoarcerea venoasă pulmonară anormală totală). Nici un răspuns după oxigenare 100%. ECG, echocardiografia, cateterismul, angiografia sînt utile.

3. *Boli cardiace congenitale* sau dobîndite cu insuficiență stîngă și hipoventilație alveolară (canal atrioventricular, PCA, coarctația aortei, miocardită, tahicardie paroxistică supraventriculară — TPSV. Mecanismul cianozei este hipoventilația alveolară (alveolele și ducturile alveolare sînt parțial obstruate cu transsudat din capilarele pulmonare). Respirațiile sînt superficiale și rapide (40—100/minut). Cînd starea se agravează, n.n. devine flasc și nu mai răspunde la stimuli. Se aud de obicei sufluri. Răspuns bun la respirația de oxigen 100% (deci, crescut de 5 ori), PaO_2 crește > 150 mm Hg (dacă nu e shunt D → S).

Cordul e mare, vascularitatea pulmonară crescută, imagini radiologice pulmonare de parbriz aburit (geam mat). ECG, glicemie (hipoglicemia e frecventă), cateterism cardiac, angiografie — utile pentru diagnostic. Acidemie cu PCO_2 crescut.

Liebman J., Borkat G. și Hinschfeld S. tratează puțin diferit aceste trei grupe de anomalii structurale ce dau semne de boală cardiacă în prima săptămînă de viață (cianoza și/sau I.C.).

Grupul I de boli (corespunde cu punctul 1 din clasificarea precedentă) e caracterizat de cianoză ca trăsătură principală (prin flux pulmonar scăzut și amestec venoarterial), cordul e mic și liniștit (nu e hiperkinetic), așadar irigația pulmonară e redusă; nu există detresă respiratorie (afară de cazurile cînd ea e produsă de hipoxie și acidoză). Aici intră, cu frecvență mare, sindromul de hipoplazie a VD cu atrezia tricuspidei sau cu atrezia pulmonarei și tetralogia Fallot severă (cu stenoză pulmonară foarte severă sau cu atrezia pulmonarei).

Mai rar (diagnostic diferențial): anomalia Ebstein (se ameliorează cu terapie medicală, nu necesită cateterism) și stenoza pulmonară cu sept ventricular intact (curabilă chirurgical).

Grupul II de boli (corespunde cu punctul 2 din clasificarea precedentă) are următoarele caractere: cianoză marcată prin amestec venoarterial; cordul e mic sau puțin mărit, dar hiperdinamic; în consecință irigația pulmonară e crescută. Semnele de congestie venoasă sistemică sînt moderate. Există detresă respiratorie moderată (prin hipoxemie, presiune venoasă pulmonară crescută, acidoză și mai tîrziu prin IC). Cel mai frecvent intră aici: transpoziția marilor artere cu sept ventricular intact (care necesită septostomie cu balon). Mai rar (diagnostic diferențial): întoarcerea venoasă pulmonară anormală totală subdiafragmatică.

Grupul III de boală (corespunde cu punctul 3 din clasificarea precedentă) se caracterizează prin: semne de debit cardiac scăzut, detresă respiratorie, cianoză moderată (prin amestec venoarterial, congestie pulmonară în cadrul IC sau prin obstacole la fluxul de sînge intracardiac). Cordul e mare și hiperdinamic (afară de cazurile cînd debitul e foarte scăzut) și, deci, irigația pulmonară e crescută. Există semne de congestie venoasă sistemică. Aici intră (cu cea mai mare frecvență): sindromul ventriculului stîng hipoplazic și coarctația de aortă complicată (cu alte anomalii).

Mai rar (diagnostic diferențial): stenoza aortică, coarctația de aortă izolată.

Se manifestă cu aceleași caractere ca și bolile din grupa III următoarele boli nestructurale:

— TPSV; — blocul AV complet, congenital;

— septicemie și hipoglicemie; — copii din mame diabetice; — miocardită.

4. *Boli pulmonare primare* (MMH, atelectazie, aspirație de meconiu, hemoragie pulmonară, pneumonie, displazie bronhopulmonară, limfangiectazie, agenezie pulmonară).

Mecanismul cianozei e complex: hipoventilație alveolară (porțiuni de plămîni parțial obstruate); *shunt* D → S (zone de plămîn complet obstruate); asincronism ventilație/perfuzie (V/Q).

Semnele clinice sînt : detresă respiratorie (retracții intercostale, bătăi ale aripilor nasului, geamăt expirator), plus tahipnee și hipoxemie.

Răspunsul la oxigen 100% e variabil:

— bun (în caz de hipoventilație și asincronism ventilație/perfuzie): PaO_2 > 150 mm Hg;

— slab (dacă există *shunt* intrapulmonar D → S).

Radiografia pulmonară e foarte utilă pentru diagnostic. Acidemie și hipercapnie în cele mai multe cazuri.

Electroliții serului, aspiratul traheal, hemocultura, perfuzia de tolazolină și cateterismul cardiac pot fi necesare pentru diagnostic.

5. *Interferență mecanică cu funcția pulmonară* (hernie diafragmatică, pneumotorax, emfizem lobar, atrezie choanală).

Mecanismul cianozei: compresia plămînului normal sau obstruat; hipoventilație alveolară.

Semne de detresă respiratorie (vezi pag. 271). Uneori semne specifice ca zgomote intestinale în torace.

Răspuns bun la oxigen 100% (PaO_2 > 150 mm Hg).

Radiografia pulmonară pune diagnosticul de multe ori. PCO_2 e crescut.

6. *Sindromul „persistenței circulației fetale"* (PCF) = combinație de hipertensiune pulmonară, *shunt* D → S și cord cu structură normală.

Sindromul PCF poate fi primar la nou-născutul la termen sau postmatur, fără antecedente aparente sau secundar hipervîscozității sîngelui, pneumoniei de aspirație, hipoglicemiei, bolii pulmonare neonatale.

Etiologia sindromului nu e cunoscută, el apare — teoretic — cînd mecanismele, care scad rezistența vasculară pulmonară și duc la închiderea canalului arterial, nu au loc.

Asocierea lui cu postmaturitatea sugerează posibilitatea unei insuficiențe placentare.

Mecanismul cianozei: arteriolele pulmonare rămîn în vasoconstricție (ca în viața fetală), canalul arterial rămîne deschis și există *shunt* D → S prin canalul arterial.

Există tahipnee, cianoză diferențială (1/2 inferioară a corpului mai cianotică). Zgomotul de închidere a pulmonarei e accentuat. Nu sînt sufluri.

Diagnosticul este foarte greu cu MCC cianogene severe, mai ales cu coarctația preductală cu care seamănă.

Răspunsul la oxigen 100% e variabil.

Radiografia pulmonară: aspect de geam mat, cord moderat mărit, acidemie (prin metabolism anaerobic) și PCO_2 crescut (multe zone alveolare sînt hiperventilate, dar subperfuzate). ECG: hipertrofie moderată a VD.

Cateterismul cardiac e uneori necesar pentru excluderea unei MCC serioase (coarctație preductală).

Cu un cateter introdus în artera ombilicală se poate face o aortogramă, ce opacifiază toată aorta toracică (pentru excluderea coarctației).

Răspunsul la tolazolină e bun (perfuzie prin venă a scalpului de 2 mg/kg/oră). Vasodilatația sistemică și pulmonară dată de tolazolină e așa mare, că uneori e nevoie să combatem hipotensiunea sistemică, ce apare după administrarea ei, cu albumină sau sînge.

7. *Boli ale SNC* (hemoragii intracraniene, boli convulsivante). Mecanismul cianozei este hipoventilația alveolară.

Crize de cianoză, hipoventilația permanentă sau respirație periodică: în plus convulsii sau lipsă de răspuns la stimuli. Răspunsul la oxigen 100% e bun ($PaO_2 > 150$ mm Hg). Radiografia pulmonară poate fi normală sau arată pneumonie sau/și atelectazie, pH-ul e coborît, pCO_2 crescut.

Investigarea SNC (PL, ECG, tomografia computerizată axială).

8. *Methemoglobinemia* (prin deficit congenital enzimatic sau dobîndită — ex., nitriți).

Mecanismul cianozei: Hb anormală cu capacitate de legarea oxigenului mult redusă.

În afară de cianoză intensă, nu sînt alte semne.

În cazuri severe, hipoxemia pune viața în pericol. Nici un răspuns la oxigen 100%. Radiografie pulmonară normală, pH-ul normal, pCO_2 normal sau scăzut.

Sîngele ciocolatiu nu se înroșește la expunerea la oxigen. Sîngele se recolorează după albastru de metilen intravenos (1 mg/kg). Spectroscopia asigură diagnosticul.

9. *Hipoglicemie* (copiii foarte mari — din mame diabetice — și copiii foarte mici — ex., mici pentru dată).

Mecanismul cianozei: — insuficiență VD secundară hipoglicemiei; — presiune crescută în AD duce la *shunt* D → S (la nivel atrial).

Semne de IC: tahipnee, ficat mare.

Semne de hipoglicemie: tremurături, apatie.

Nici un răspuns la oxigen 100%. Cordul mare la radiografie. Dozarea glicemiei, răspunsul bun la perfuzia de glucoză.

10. *Sindromul de hipervîscozitate* (Hb și hematocrit crescute). Mecanismul cianozei: Hb totală crescută (25 g/100 ml) (transfuzie de la un geamăn la altul). Nou-născutul este extrem de pletoric: Hb redusă cu 3 g (adică saturație 88%) împreună cu creșterea vîscozității și creșterea diferenței arteriovenoase în oxigen; produc o cianoză centrală ușoară și o cianoză periferică marcată (ex., în întîrzierea creșterii intrauterine).

Acești nou-născuți fac insuficiență cardică prin creșterea vîscozității sîngelui. Nici un răspuns la oxigen 100%. Cardiomegalie la radiografia pulmonară. Hematocritul (Ht) peste 65% (uneori pînă la 85%).

Dacă apar semne cardiovasculare sau neurologice, se indică venesecție plus înlocuirea de lichid.

11. *Șoc și septicemie* (septicemie, miocardită, insuficiență suprarenală).

Mecanism: debitul cardiac scăzut și „plămînul de șoc" duc la hipoventilație alveoară și la asincronism grosolan ventilație/perfuzie.

Copilul e apatic, nu răspunde la stimuli, pielea e umedă sau marmorată (hipoperfuzie), hipotensiune.

Splina e mărită în septicemie. Răspuns bun la oxigen 100% ($PaO_2 > 150$ mm Hg). Radiografia toracică arată: cord mare în septicemie și miocardită; cord mic în insuficiența suprarenală.

Există acidemie cu pCO_2 crescut.

Alte teste utile de laborator: hemocultură (septicemie), ECG, electroliți serici (insuficiență suprarenală).

12. *Diverse*

— depresia respiratorie prin droguri administrate mamei dă cianoză prin hipoventilație; copilul e apatic, nu răspunde la stimuli. Răspuns bun la oxigen 100% ($PaO_2 > 150$ mm Hg). Radiografie pulmonară normală sau condensare;

— tulburări neuromusculare duc la cianoză prin hipoventilație. Copilul are hipotonie musculară, disfagie. Răspuns bun la oxigen 100% ($PaO_2 > 150$ mm Hg). Radiografie pulmonară normală sau condensare;

— *shunt*-uri venoarteriale ce dau cianoză prin shuntarea D → S. În plămîn se aud zgomote anormale. Nici un răspuns la oxigen 100%. Fistulele arterio-venoase pulmonare de obicei se văd radiologic. Diagnosticul se asigură prin arteriografie pulmonară. Altă fistulă arteriovenoasă este hemangiomatoza multinodulară a ficatului (ficat mare, suflu sistolic sau continuu, angiomatoză cutanată).

2.11.2.4. CARDIOPATII SPECIFICE PERIOADEI NEONATALE CARE NECESITĂ DIAGNOSTIC DE URGENȚĂ

2.11.2.4.1. Transpoziția arterelor mari

În transpoziția simplă a arterelor mari, aorta pornește din ventriculul drept, trimițînd sîngele venos înapoi în circulația sistemică, iar artera pulmonară pleacă din ventriculul stîng trimițînd sîngele oxigenat înapoi în plămîn. Afecțiunea se poate asocia cu DSV sau stenoză de pulmonară. Sîngele oxigenat poate pătrunde în circulația sistemică numai prin canalul arterial sau *foramen ovale* (iar sîngele venos poate ajunge în circulația pulmonară pe aceeași cale). Atunci cînd după naștere aceste *shunt*-uri se închid, se instalează o hipoxemie accentuată care amenință viața nou-născutului (fig. 2.25).

Clinic. La un nou-născut normal la naștere, începînd cu ziua a 3-a — a 4-a de viață, se instalează rapid cianoză, tahipnee și acidoză (atunci cînd se asociază cu DSV, simptomele apar după 8—14 zile). Nou-născutul cu transpoziție a arterelor mari este „mare pentru vîrsta gestațională"; se notează asocierea cu diabetul matern.

Diagnostic. La radiografia cardio-pulmonară se vede un cord moderat mărit de volum cu umbră mediastinală superioară îngustată. Cînd boala se asociază cu DSV, vascularizația pulmonară este bogată, iar cînd se asociază cu stenoza pulmonară, vascularizația pulmonară este săracă. Testul la hiperoxie are valori ale PaO_2 <35 mm Hg (cînd se asociază DSV, valorile pot fi mai mari de 50 mm Hg).

Tratament. Suspiciunea de transpoziție a arterelor mari este o indicație absolută de cateterism cardiac, diagnosticul fiind confirmat de angiocardiografie. Se practică atrioseptostomie cu ajutorul unui cateter, prevăzut cu un balon, care prin retragere poate realiza un defect septal atrial (vezi fig. 3.98).

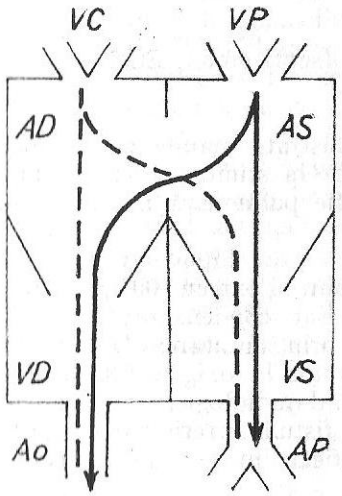


Fig. 2.25. — Transpoziția de vase mari — fiziopatologie, AD — atriu drept, VD — ventricul drept, Ao — aorta, AP — artera pulmonară, VS — ventricul stîng, AS — atriu stîng, VP — vene pulmonare, VC — vene cave.

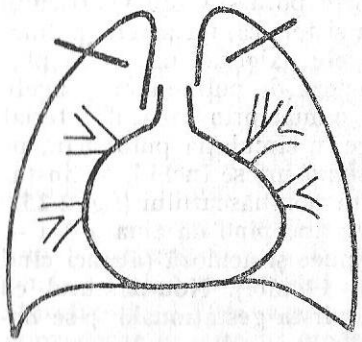


Fig. 2.26. — Transpoziția de vase mari — aspect radiologic.

2.11.2.4.2. Coarctația de aortă

În funcție de localizarea coarctației, față de canalul arterial, se descriu următoarele tipuri (vezi și 3.3.8.1):

- **Preductal** („infantil") (vezi fig. 3.147). Asocierea altor malformații cardiace este obligatorie (canal arterial larg, stenoză de aortă, ventricul stîng hipoplazic, DSV). Dezvoltarea intrauterină a vaselor colaterale pentru jumătatea inferioară a corpului este minimă.
- **Juxtaductal.** Se asociază cu alte malformații. Colateralele sînt slab dezvoltate.
- **Postductal** („adult"). Asocierea altor malformații cardiace este rară. Vasele colaterale pentru jumătatea inferioară a corpului sînt bine dezvoltate din timpul vieții intrauterine (vezi fig. 3.148).

Tipul de coarctație preductal și juxtaductal duc la deces în primele zile după naștere. Prin închiderea canalului arterial se produce o încărcare acută a ventriculului stîng asociată cu hipoperfuzia jumătății inferioare a corpului. Asocierea altor malformații agravează și mai mult condițiile circulatorii. Insuficiența cardiacă severă se instalează în prima săptămînă de viață, însoțită de absența pulsului la femurale. Tratamentul conservator poate ameliora semnele clinice pentru o perioadă de 1—2 zile, după care se reinstalează o insuficiență cardiacă severă.

Diagnostic. Tensiunea arterială (determinată ultrasonic) la membrele superioare poate fi normală (sau ușor crescută) (70—90 mm Hg). T.A. la membrele inferioare nu depășește 50 mm Hg. *Radiografia cardio-pulmonară:* cordul este mult mărit de volum și se asociază cu congestie pulmonară. *ECG:* hipertrofie biventriculară (în forma „adult"-HVS). *FCG:* suflu sistolic acoperind zgomotul al II-lea, sau suflu sistolic continuu. *Testul de hiperoxie* diferențiat evidențiază o saturare inegală, comparativ mai crescută la membrele superioare decît la cele inferioare.

Tratament. Dacă se suspectează tipul preductal de coarctație, se face cateterism cardiac și angiocardiografie pentru localizarea stricturii și pentru identificarea eventualelor malformații asociate înainte de operație. Intervenția constă în rezecția coarctației cu aortoplastie, ligatura canalului arterial și bandarea pulmonarei. Mortalitatea după operație este de 35—60%. Reintervenția tardivă este necesară în 1/4 din cazuri.

2.11.2.4.3. Sindromul cordului stîng hipoplazic

Acest sindrom înglobează următoarele anomalii cardiace (vezi și 3.3.6.8):
— hipoplazia sau atrezia valvulei mitrale sau/și valvulei aortice;
— hipoplazia ventriculului stîng, aortei ascendente și arcului aortei.
Asocierea dintre atrezia aortică, hipoplazia mitralei și hipoplazia ventriculului stîng este cea mai des întîlnită (vezi fig. 3.116).

Fiziopatologie. Modificarea principală constă în scăderea fluxului arterial spre circulația periferică. Amestecul de sînge arterial cu sînge venos are loc în atriul drept, prin *shunt*-ul complet stîng-drept, realizat prin *foramen ovale.* Circulația periferică se alimentează cu acest sînge amestecat pe calea canalului arterial larg.

Clinic. Nou-născutul prezintă, din prima zi de viață, semne clinice de insuficiență cardiacă cu șoc cardiogen, însoțite de cianoză moderată. Pulsul este slab, atît la membrele superioare, cît și la membrele inferioare. Insuficiența cardiacă se însoțește de anurie prin hipoperfuzie renală.

Diagnostic. Radiografia cardio-pulmonară evidențiază o cardiomegalie accentuată, în ciuda hipoplaziei ventriculare stîngi. Vascularizația pulmonară este foarte accentuată, realizînd, aproape aspectul de edem pulmonar. *ECG:* hipertrofia de ventricul drept și aspect tipic pentru această afecțiune, absența activității ventriculare în precordialele stîngi. *FCG:* diminuarea sau lipsa zgomotului al II-lea prin atrezia valvulei aortice. *Radiografia* evidențiază hipoplazia ventriculului stîng și lipsa mișcărilor valvulelor mitrale și aortice. *Testul la hiperoxie:* PaO_2 poate fi <50 mm Hg, fără diferențe între zonele pre - și postductale ale circulației.

Tratament. Chiar dacă diagnosticul se stabilește prin investigațiile neinvazive mai sus citate, se va efectua cateterismul cardiac și angiocardiografie. Acestea sînt necesare pentru a exclude alte malformații cum ar fi: coarctația aortică preductală sau atrezia izolată de arc aortic în care eventuala intervenție chirurgicală paleativă este eficientă. Încercarea de operație în hipoplazia cordului stîng este fără succes (deces în prima lună: 95—100%).

2.11.2.4.4. Boli primare miocardice

Bolile primare miocardice reunesc un grup de boli cardiace nestructurale în care miocardul este lezat la nivel celular.

I. **Caracteristicile mușchiului miocardic în perioada de nou-născut.** Miocardul fetal este constituit din relativ mai puține celule (fibre musculare) și mai mult țesut interstițial. O consecință a acestei caracteristici structurale este că miocardul fetal are o forță de contracție mai scăzută în comparație cu miocardul adultului. Ventriculul fetal are o capacitate scăzută de creș-

tere a volumului sanguin în cursul unei contracții, creșterea debitului cardiac fiind dependentă complet de ritmul contracțiilor (tahicardie). Datorită acestui fapt, la nou-născut (mare consumator de oxigen) mușchiul cardiac lucrează tot timpul la capacitatea lui maximă.

II. **Clasificarea bolilor primare miocardice din punct de vedere etiologic.**

A. *Proces inflamator:* miocardita acută *(Coxsackie-B).*

B. *Proces degenerativ:* miopatii primare sau secundare de tip congestiv sau hipertrofic.

a) *cardiomiopatia congestivă primară:* fibroelastoza endocardiacă;

b) *cardiomiopatia congestivă secundară:* boli neuromusculare;

c) *cardiomiopatia hipertrofică primară:* stenoza subaortică hipertrofică;

d) *cardiomiopatia hipertrofică secundară:* glicogenoza.

C. *Status posthipoxic:* este determinat de o asfixie perinatală accentuată de origine pulmonară sau, în formele severe, de persistența circulației de tip fetal.

Diagnosticul acestor diferite tipuri de boli endocardiace se face, adesea, numai la examenul anatomopatologic. Acest diagnostic nu este lipsit de interes nici *postmortem*, avînd în vedere faptul că anumite forme de cardiopatii primare au un risc crescut de recurență familială.

Fiziopatologie. Insuficiența cardiacă în miocardita acută la nou-născut se însoțește de dilatarea ventriculilor, dar cu scăderea volumului pe contracție și cu scăderea debitului cardiac.

Presiunea în atrii și în capilarele pulmonare este crescută. Cauza acestor modificări hemodinamice este alterarea calităților contractile ale mușchiului cardiac prin edematierea, umflarea și ruperea fibrelor miocardice.

Clinic. Nou-născuții cu cardiomiopatii prezintă semne progresive de insuficiență cardiacă, însoțite de dificultăți în alimentație, care se accentuează spre sfîrșitul perioadei neonatale. În miocardita cu Coxsackie B semnele clinice apar în prima săptămînă de viață, evoluția este rapidă și se însoțește frecvent de convulsii și alte semne de suferință neurologică. Miocardita secundară hipoxiei accentuate se manifestă clinic tot în perioada de nou-născut.

Diagnostic. Radiografia cardiopulmonară evidențiază o dilatare globală a cordului cu contractilitate redusă (evidentă mai ales echocardiografic).

În *fibroelastoza* subendocardică, electrocardiografic se întîlnește HVS însoțită de subdenivelarea segmentului ST și negativarea undei T, și un hipervoltaj rar întîlnit în cardiopatiile structurale.

În *miocardita inflamatorie* se întîlnește, mai frecvent, un voltaj scăzut însoțit de tulburări de conducere și tulburări de ritm, ECG fiind, în general, necaracteristică, cu valoare diagnostică numai în 20% din cazuri (Nadas și Fyler). La fonocardiogramă, de obicei suflul cardiac este absent, iar zgomotele cordului sînt asurzite („cordul mare și mut la copil").

În suspiciunea unei *boli miocardice primare* se indică efectuarea testelor serologice la mamă și la nou-născut, pentru punerea în evidență a unei eventuale infecții cu Coxsackie B, parotidită, gripă, herpes, rubeolă, citomegalovirus sau toxoplasmoză.

Tratament. Dacă diagnosticul de boală miocardică primară se stabilește prin echocardiografie și teste serologice, nu este indicat cateterismul cardiac în perioada de nou-născut. Fibroelastoza subendocardiacă, atunci cînd debutează în perioada neonatală (considerată ca stadiu final al unei miocardite intrauterine), are un prognostic mai prost decît o miocardită acută inflamatorie, nou-născutul decedînd în prima lună de viață (după Rowe R.D.).

Pentru *diagnosticul diferențial* al cardiopatiilor congenitale cu simptomatologie severă în perioada neonatală vezi tabelul 2.53.

2.11.2.5. URGENȚELE CARDIOLOGICE

2.11.2.5.1. Insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă la nou-născut se manifestă, inițial, prin creșterea rapidă în greutate, 80—100 g/zi, cu toate că acesta se alimentează cu dificultate. Apoi, se asociază tahipneea (> 60 resp./min.), tahicardia, pulsul slab, hepatomegalia, edeme palpebrale, transpirație la nivelul feței și hipotonie. Tahidispneea cu bronhospasm, ralurile pulmonare de la sfîrșitul expirației, extremitățile reci, edemele periferice, oliguria și anuria sînt semne de insuficiență cardiacă avansată. La radiografia cardio-pulmonară cordul este mărit de volum. Contractibilitatea cardiacă nu poate fi evaluată prin ECG sau prin FCG, ci numai prin *echocardiografie.*

Tratamentul insuficienței cardiace la nou-născut. La un mare număr de nou-născuți, *simpla reducere a lichidelor administrate asociată cu digitalizare* sînt suficiente pentru ameliorarea semnelor clinice de insuficiență cardiacă. Însă, în anumite forme de insuficiență cardiacă congestivă, cum ar fi cea secundară persistenței canalului arterial permeabil, la prematurul foarte mic, răspunsul este nefavorabil după administrarea de Digoxin.

Avînd în vedere absorbția necontrolabilă a Digoxinului administrat *per os*, în insuficiența cardiacă la nou-născut, doza de atac se va administra, de rutină, parenteral. Intervalul în care se administrează doza de atac va fi de 12—16 ore (1/2 doză inițial, 1/4 după un interval de 4—8 ore, iar 1/4 din doză după un interval de 4—8 ore). Se va efectua ECG înainte de administrarea fiecărei doze de Digoxin. Dacă apar semne de toxicitate (PR > 0,16 sec. sau tulburări de ritm), se întrerupe digitalizarea. Dacă efectul dorit nu se obține și nu sînt semne de intoxicație digitalică, se poate administra încă 1/4 din doza de atac suplimentar, după 4—6 ore de la ultima administrare (tabelul 2.54).

După obținerea efectului dorit prin administrarea dozei de atac de Digoxin, se continuă cu doza de întreținere p.o. divizată în 2 prize, la 12 ore interval. De asemenea, dacă semnele de insuficiență cardiacă nu sînt prea accentuate se poate administra, de la început, doza de întreținere ajungîndu-se la digitalizarea totală după o săptămînă. Pentru ca doza de întreținere să fie eficientă trebuie să mențină nivelul sanguin al Digoxinei la 1—2 ng/ml.

Diuretice. Se administrează furosemid în doză de 1—2 mg/kg; dacă după un interval de 60 minute nu se obține un efect diuretic se administrează o nouă doză de 2—4 mg/kg. În condițiile administrării prelungite de diuretice se va suplimenta K pînă la cantitatea de 3—4 mEq/zi. *Menținerea echilibrului acidobazic* este importantă, deoarece acidoza favorizează producerea vasoconstricției pulmonare.

Tabelul 2.54

Ghid de tratament al insuficienței cardiace la nou-născut

Principiu	Tratamentul de bază al insuficienței cardiace	Tratamentul adjuvant, edem pulmonar, șoc cardiogen
I. Creșterea contractibilității miocardice	Digoxin, B-acetyldigoxin *Prematur* DA; 0,03 mg/kg IV/IM DI; 0,005—0,01 mg/kg/zi *N. N. la termen* DA; 0,03—0,04 mg/kg/IV, IM DI; 0,005—0,01 mg/kg/zi 0,005 kg/zi sub vîrsta de 14 zile, 0,010 mg/kg/zi după 14 zile; doza de atac (DA) totdeauna parenteral! dacă doza de întreținere (DI) se administrează oral, se va calcula crescînd DI ce se administrează parenteral, cu 20%.	Dopamina în perfuzie 0,25—0,50 mg/kg/oră Glucagon în perfuzie 0,05—0,1 mg/kg/oră
II. Diureză	Furosemid 1—5 mg/kg la fiecare 4—6 ore	Spironolactone 4 mg/kg/zi IV, inițial 2 mg/kg/zi p. o., întreținere
III. Administrarea de lichide	cantitatea totală de lapte va reprezenta maximum de 1/10 din greutatea corporală, divizată în 8—12 mese, prin gavaj; se va controla greutatea n. n. de 2 ori pe zi	alimentația parenterală 60—80 ml/kg/zi
IV. Menținerea homeostaziei	echilibru acidobazic electroliți glucoza transfuzie cu masă eritrocitară 10 ml/kg	
V. Limitarea efortului	poziție înclinată 30—45° Fenobarbital 5 mg/kg/zi	Sulfat de morfină 0,1—0,2 mg/kg s. c.; intubație și ventilație artificială cu PEEP 4—6 cm H_2O

Crizele de cianoză paroxistică, produse de constricția zonei infundibulare a ventriculului drept favorizată de acidoză și hipoxie, se tratează prin *administrarea lentă de morfină* i.v. (0,1—0,2 mg/kg), continuîndu-se tratamentul cu propranolol p.o. (5 mg/kg/zi, divizat în 3 doze).

Dacă valoarea Hb este mai mică de 14 g% (Ht <40) se consideră că este vorba de anemie care se corectează cu *masă eritrocitară 10 ml/kg*. De asemenea, atunci cînd hematocritul este mai mare de 70% se corectează prin înlocuirea sîngelui cu Dextran, 10 ml/kg.

Administrarea de O_2 într-o concentrație mai mare de 40% la nou-născutul cu cianoză este necesară numai dacă acesta are edem pulmonar (interferă difuziunea pulmonară).

Edemul pulmonar manifest se tratează prin intubație și respirație asistată cu PEEP.

Cea mai frecventă tulburare de ritm la nou-născut este extrasistolia, care, de obicei, nu se tratează. Atunci cînd se asociază cu tahicardia, extrasistolia poate reprezenta un semn precoce de suferință cardiacă care dispare după administrarea de digitală.

Blocul atrio-ventricular de gr. I și II reprezintă frecvent efectul tratamentului cu digitală. Întîrzierea conducerii A—V (dacă prin monitorizare nu se evidențiază un grad mai mare de bloc) nu trebuie să ducă neapărat la scăderea dozei de digitală dacă efectul inotrop pozitiv este necesar clinic (tabelul 2.55).

Tabelul 2.55

Tratamentul aritmiilor ce amenință viața în perioada de nou-născut

Măsuri generale:
a) masaj cardiac extern
b) ventilație cu O_2 100%
c) corectarea acidozei (bicarbonat de sodiu 2,5—5 mEq/kg)
d) monitorizarea ECG

Tipul de aritmie	*Tratamentul de urgență*	*Tratamentul de durată*
1	2	3
Asistolia	Adrenalină, sol 1/10.000, 0,1 ml/kg i. v. sau intracardiac — Orciprenalina (Izopropil — aminoetanol —Alupent) 0,1—0,25mg intracardiac și/ sau Calciu gluconic sol. 10% 1—2 ml intracardiac	Dopamina în perfuzie 0,25 mg kg/oră i.v.
Tahicardia paroxistică supraventriculară	a) compresiune oculară b) digitalizare rapidă (2 × 50% DA într-o oră) c) Verapamil (Izoptil fiole 5 mg/ml, inhibitor al Ca la nivelul mușchiului cardiac, cu proprietăți antiaritmice) 0,3 mg/kg, ca doză maximă, unică, dizolvat în 5 ml glucoză 5%, i. v. lent, 1 ml/minut, pînă cînd ritmul cardiac începe să scadă	
Flutterul atrial sau fibrilația cu ritm ventricular rapid	Digitalizare rapidă Verapamil (ca mai sus) Defibrilație electrică (10—25 Ws)	Digitalizare de întreținere
Flutter ventricular	Defibrilare electrică	Lidocaina în perfuzie 0,1—0,2 mg/kg/minut
Fibrilația ventriculară	Lidocaina (5 mg/kg) intracardiac	

Blocul A—V complet (ritm ventricular 60/min.; ritm atrial > 100/min) atunci cînd se însoțește de insuficiență cardiacă se datorește, în 50% din cazuri, unei anomalii structurale. De asemenea, **blocul A—V de gr. III** se poate instala brusc la un nou-născut cu hipoxie severă și în miocardita acută

fiind un semn de prognostic nefavorabil. Atunci cînd ritmul cardiac scade sub 50/min. se administrează orciprenalina (Izopropilaminoetanol-Alupent) în doză de 0,05—0,1 mg SC, sau soluție 2%, 2 picături la intervalul de 3 ore).

În stopul cardiac se injectează orciprenalina intracardiac în doză de 0,1 — —0,25 mg împreună cu 5 ml de $NaHCO_3$ 4,2%, urmată de masaj cardiac extern (catecolaminele sînt ineficiente în mediu acid!). După reluarea contracțiilor cardiace se continuă tratamentul cu dopamină, în doză de 0,25 mg/kg/oră.

Folosirea masajului cardiac fără ventilație pulmonară este inutil! *În* **fibrilația sau flutterul ventricular** se instituie imediat masajul cardiac extern și ventilația artificială. Se poate folosi defibrilarea transtoracică folosind un curent de 10—25 Ws. În lipsa defibrilatorului se practică defibrilarea medicamentoasă: se injectează intracardiac sau într-o venă centrală Lidocaina (Xilină) (fiole de 2 ml conținînd 0,2 g clorhidrat de lidocaină în soluție apoasă) în doză de 5 mg/kg.

Dacă fibrilația ventriculară persistă, se opresc contracțiile cardiace prin injectarea intracardiacă de KCl (2 mEq/kg) urmată imediat de restimularea cordului prin injectarea intracardiacă de orciprenalină. În primele 8 ore după defibrilare se administrează profilactic lidocaină în perfuzie 0,1—0,2 mg/kg/minut. Lidocaina are un important efect izotrop și cronotrop negativ!

Tahicardia paroxistică supraventriculară poate amenința viața nou-născutului. Uneori, această tulburare de ritm se poate evidenția prenatal. Inițial se face compresiunea pe globii oculari (5 secunde) și digitalizarea rapidă parenterală. Dacă inima nu reintră în ritmul sinusal după prima doză de digitală, se administrează, sub control ECG, Verapamil (Inhibitor al ionilor de Ca la nivelul mușchiului cardiac cu importante proprietăți antiaritmice supraventriculare: Izoptil fiole 1 ml = 5 mg) în doză de 0,3 mg/kg diluat în 5 ml glucoză 5%, într-un ritm de 1 ml/minut. Injectarea se continuă pînă cînd ritmul cardiac scade cu 10% (control ECG), comutarea pe ritmul sinusal urmînd să se producă în secundele următoare. Se continuă tratamentul cu digitală, în doză de întreținere timp de 1 an (după Gelband și Rosen).

Flutterul și fibrilația atrială sînt mai rar întîlnite la n.n., dar atunci cînd apar pun în pericol viața nou-născutului și sînt rezistente la tratament. În flutterul atrial frecvența contracțiilor cardiace este de 350/minut cu un bloc A/V de 4: 1 sau 2: 1. Atunci cînd blocul se comutează la 1: 1, apar semnele de insuficiență cardiacă. Se încearcă creșterea blocului prin administrare de Verapamil (0,3 mg/kg), urmată de cardioversiune.

În fibrilația atrială se produce o insuficiență în irigația sanguină periferică. De obicei, răspunde la tratamentul cu digitală. În lipsa acestui răspuns, se administrează Verapamil, în perfuzie, în doză de 0,3 mg/kg, în timp de o oră. Dacă nu se obține rezultatul dorit se practică cardioversiunea. Prognosticul flutter-ului și fibrilației atriale este sever dar mai puțin nefavorabil decît la copilul mai mare.

2.11.2.5.3. Persistența canalului arterial la prematurul cu detresă respiratorie idiopatică (membrană hialină)

Imediat după naștere, canalul arterial se contractă sub influența creșterii PaO_2 (vezi și 3.3.7.4). În anumite condiții, prin creșterea activității locale a prostaglandinelor de tip E, el rămîne permeabil. Riscul ca *ductus arteriosus* să rămînă permeabil este proporțional cu prematuritatea: sub 1 750 g canalul arterial rămîne permeabil în 70% din cazuri. Dacă se asociază sindromul de detresă respiratorie acest procent este mai mare. În 1/3 din cazurile de persistență a canalului arterial permeabil, acesta se închide spontan în cîteva zile. Într-o altă treime din cazuri canalul rămîne permeabil pentru o perioadă mai lungă de timp fără să se însoțească de modificări clinice grave. În 1/3 din cazuri, de obicei asociat cu membrană hialină, se produc modificări hemodinamice importante, cu *shunt* stînga-dreapta și hipertensiune pulmonară, punînd în pericol viața nou-născutului (vezi fig. 3.136 și 3.137).

Clinic. Prematurul, cu imagine radiologică de membrană hialină, prezintă detresă respiratorie accentuată asociată și insuficiență cardiacă, în lipsa altor semne de malformație structurală cardiacă.

Recăderea sindromului de insuficiență respiratorie după o perioadă de ameliorare, în ziua a 5-a după naștere, și apariția crizelor de apnee este tipică pentru această boală. Hepatomegalia se asociază cu puls „săltăreț" dat de T.A. divergentă, ridicată în sistolă și scăzută în diastolă.

Diagnostic. Electrocardiograma nu prezintă modificări caracteristice. Fonocardiografia evidențiază un suflu sistolic însoțit în 3/4 din cazuri cu murmur diastolic.

Radiografia cardiopulmonară arată uneori cardiomegalie și creșterea vascularizației pulmonare, greu de diferențiat de modificările produse de membrana hialină. Diagnosticul se pune pe baza examenului *echocardiografic*. Raportul dintre diametrul atriului stîng/rădăcina aortei > 1, 3. Cateterismul cardiac și angiocardiografia, pentru demonstrarea *shunt*-ului stîng-drept, nu sînt necesare.

Tratament. Dacă pentru menținerea unei PaO_2 satisfăcătoare nu este necesară continuarea ventilației artificiale și dacă n.n. nu prezintă acidoză și/sau insuficiență cardiacă congestivă decompensată, nu este indicată închiderea chirurgicală sau farmacologică a canalului arterial permeabil. Atunci cînd insuficiența cardiacă nu răspunde la tratamentul medical după 24 de ore de la începutul acestuia, sau/și ventilația artificială trebuie prelungită, se indică închiderea chirurgicală sau cu Indometacin a canalului arterial. Rata mortalității, atît în procedeul chirurgical cît și în cel farmacologic, este de 10—15%.

Deși insuccesul închiderii farmacologice a canalului arterial este de 10%, se începe totdeauna cu acesta. Indometacinul (inhibitor al sintezei de prostaglandine) se administrează p.o. prin gavaj, în doză de 0,2 mg/kg în soluție glucozată 5%, în concentrație de 0,2 mg/ml; aceeași doză se mai poate repeta de două ori la interval de 12 ore. Răspunsul favorabil la tratament se traduce prin îmbunătățirea condițiilor respiratorii și posibilitatea întreruperii ventilației artificiale la 24 de ore de la ultima doză de Indometacin. Suflul sistolic dispare, ficatul și cordul revin la dimensiunile normale, iar echografic raportul dintre atriul stîng/rădăcina aortei <1. Efectele nedorite ale tratamentului cu Indometacin constau în afectarea tranzitorie a funcției renale, cu creșterea retenției de apă și creșterea ureei sanguine. Restricția de lichide, diureticele și perfuzia cu dopamină în doză mică pot fi, temporar indicate. Atunci cînd canalul arterial se redeschide și reapar semnele clinice se poate repeta doza de Indometacin, dar numai la 3 zile după ultima priză luată la prima administrare. Dacă după 24 de ore de la începutul tratamentu-

lui cu Indometacin nu se observă nici o ameliorare clinică, să ve efectua imediat ligatura chirurgicală a canalului arterial. *Avînd în vedere că administrarea de Indometacin nu reprezintă, încă, un tratament convențional, și nu este lipsit de risc, se recomandă folosirea lui numai în centrele de cardiologie neonatală sau în secțiile de Neonatologie, prevăzute cu un modern punct de terapie intensivă.*

2.11.2.5.4. Sindromul persistenței circulației fetale

Sindromul persistenței circulației fetale apare atunci cînd rezistența vasculară pulmonară se menține crescută după naștere. Consecința acestui fapt este o scădere a fluxului de sînge spre plămîni și un *shunt* important drept-stîng prin canalul arterial și *foramen ovale.*

Se descriu următoarele forme de persistență a circulației fetale:

A) *Forma primară (idiopatică)* în care există modificări morfologice ale musculaturii vaselor pulmonare.

B) *Forma secundară* în care vasoconstricția vaselor pulmonare este reactivă unei hipoxii și/sau acidoze asociate cu următoarele boli: asfixie perinatală, aspirație de meconiu, policitemie, infecții severe bacteriene sau virotice.

C) *Forma complexă* asociată cu ischemie miocardică, cu evoluție gravă.

În concluzie, sindromul de persistență a circulației fetale se însoțește de o hipoxemie arterială importantă cu cianoză și *shunt* drept-stîng.

Clinic. De obicei, este vorba de un nou-născut la termen care prezintă cianoză accentuată de la naștere, dispnee și suflu sistolic. În forma tipică, necomplicată, nu se asociază semnele de insuficiență cardiacă. În forma complicată (insuficiența cardiacă este prezentă) boala se aseamănă cu o cardiopatie structurală congenitală cianogenă severă. În aceste forme, cu tot tratamentul intensiv aplicat, în 10—20% din cazuri se produce decesul în prima zi de viață ca o consecință a hipoxemiei accentuate.

Diagnostic. Radiografia cardiopulmonară arată în forma simplă că inima este de volum normal, vascularizația pulmonară este scăzută și nu se însoțește de modificări ale parenchimului pulmonar. ECG este neconcludentă. *ECG* evidențiază un suflu sistolic de insuficiență tranzitorie a valvulei mitrale sau tricuspide. *Echocardiografia* arată o scădere a contractibilității ventriculului drept, iar în formele complicate și modificări ale ventriculului stîng. *Testul la hiperoxie* demonstrează prezența unui *shunt* important drept-stîng; se produce o saturare diferențială a sîngelui, PaO_2 în zona productală fiind mai mare decît PaO_2 în zona postductală.

Tratament. Atunci cînd o cardiopatie congenitală cianogenă sau o coarctație de aortă preductală nu poate fi exclusă prin examenele paraclinice mai sus menționate, se recomandă cateterismul cardiac cu angiocardiografie și aortografie ascendentă. După excluderea posibilității unei cardiopatii congenitale și a altor cauze de cianoză centrală (respiratorie, hematologică sau neurologică), se încearcă administrarea de Tolazolin. Tolazolinul este un vasodilatator ce acționează la nivelul alfa-receptorilor, nu numai la nivelul circulației pulmonare, ci și la nivelul circulației sistemice. Inițial, se face un test cu tolazolin injectînd 1 mg/kg nediluat, i.v., într-un interval de 30 sec. Creșterea PaO_2 în regiunea postductală cu 15 mmHg este interpretată ca un răspuns pozitiv.

Se continuă apoi cu Tolazolin administrat în perfuzie 1—2 mg/kg/minut un interval de cîteva ore (uneori cîteva zile). Perfuzia se întrerupe atunci cînd concentrația de O_2 necesară scade sub 60% și presiunea inspiratorie necesară sub 30 cm H_2O. În timpul perfuzării tolazolinului se va controla permanent T.A. Tendința de scădere a tensiunii arteriale se va corecta cu un plasmaexpander și nu cu simpatomimetice. O altă complicație după administrarea de Tolazolin este oliguria și sîngerarea gastrointestinală.

Contraindicațiile administrării de Tolazolin sînt: $PaO_2 > 60$ mmHg la testul de hiperoxie (= lipsă de indicație), insuficiența cardiacă congestivă, tratamentul cu simpatomimetice și TA <60 mmHg (la normoponderali).

Rata mortalității secundare administrării de Tolazolin este de 10%. *Din aceste motive, administrarea de Tolazolin trebuie considerat un tratament neconvențional, care se va aplica numai în centrele de cardiologie neonatală.*

2.11.2.5.5. Șocul cardiogen

Termenul implică o insuficiență primară acută a cordului.

Distincția între șoc cardiogen și insuficiență cardiacă severă este arbitrară. La adult cauza cea mai importantă a șocului cardiogen este infarctul miocardic. La nou-născut, cauzele cele mai frecvente sînt: miocardita, septicemia (mai ales meningococemia), originea anormală a arterei coronare stîngi și, cel mai frecvent, *sindromul cordului stîng hipoplazic.*

Tabloul clinic. Pulsul arterial este aproape nepalpabil; nou-născutul este bradicardic și tahipneic. Pielea este marmorată. Frecvent există ritm în 3 sau 4 timpi, n.n. are ficat mare, raluri pulmonare. *Presiunea venoasă* sistemică este crescută la 10—15 cm apă (în contrast cu presiunea venoasă scăzută din șocul endotoxic și hemoragie).

Radiografia toracică arată o cardiomegalie și ECG arată semne de infarct miocardic sau de miocardită. Frecvent se întîlnește o acidoză severă secundară perfuziei tisulare reduse. Tabloul clinic este dominat mai mult de hipoperfuzia tisulară decît de insuficiență cardiacă tradițională. Tabloul seamănă cu șocul endotoxic și adesea ambele boli coexistă (de exemplu în pericardita septică neonatală).

Necesitatea instituirii unui tratament de urgență la un nou-născut bradicardic, hipoton, muribund, împiedică investigațiile necesare stabilirii unui diagnostic complet.

Următoarele boli pot simula șocul cardiogen la nou-născut: pneumotoraxul bilateral, emfizemul lobar congenital, șocul hemoragic cu sîngerare ascunsă (de exemplu din ruptura splinei), blocul cardiac complet, insuficiența suprarenală.

Plan terapeutic pentru nou-născutul muribund, cu diagnosticul clinic de șoc cardiogen:

a) *Înregistrarea ECG* pentru monitorizarea alurii și pentru a exclude un bloc cardiac complet

b) *Inserarea unui cateter venos central* în vena ombilicală sau jugulară, pînă în atriul drept, pentru măsurarea PVC

c) *Recoltarea de sînge* pentru glicemie și electroliți serici

d) *Hemocultură, hematocrit, hemogramă, uree, pH, PCO_2, grup sanguin*

e) Dacă P.V.C. este sub 3 cm apă, probabil nu este șoc cardiogen și se va injecta *sînge sau substituenți de plasmă* pentru a ameliora perfuzia tisulară

11.967

și presiunea sanguină sistemică. În șocul endotoxic sau hemoragic, sînt necesare volume mari de plasmoexpander (pînă la 40 ml/kg) pentru a crește debitul cardiac și presiunea venoasă

f) Dacă presiunea venoasă este peste 12 cm apă la un nou-născut, cele mai probabile cauze sînt șocul cardiogen sau tamponada pericardică

g) Dacă este prezent șocul cardiogen, n.n. trebuie *digitalizat.* Se începe cu o perfuzie de isoproterenol: se amestecă 1 mg de isoproterenol în 100 ml glucoză 5% (1 ml conține 10 μg de isoproterenol). Soluția se injectează cu pompa electrică cu viteza de 1/10 ml/minut (sau 1 μg/minut). Un răspuns bun este probat de scăderea P.V.C. și creșterea alurii cordului la 100—140/ /minut (după care se asociază și digoxin).

Dopamina se întrebuințează în șocul cardiogen; drogul se diluează în glucoză 5% și se perfuzează cu viteza de 1—10 micrograme/kg/minut. Dopamina crește debitul cardiac, presiunea sanguină și fluxul urinar la pacienții ce nu răspund la alte catecolamine

h) Dacă glicemia este scăzută, se instituie perfuzia cu glucoză 10%;

i) Valori crescute ale potasiului seric însoțite de valori scăzute ale sodiului sugerează o insuficiență suprarenală, care necesită rehidratare, administrare de sare și de corticoizi suprarenali.

j) *Radiografia pulmonară* și abdominală va exclude diagnosticul de pneumotorax sau peritonită cu aer liber în cavitatea peritoneală.

k) *Puncția lombară* este indicată în caz de suspiciune de meningită.

l) *Corectarea acidozei metabolice* se face cu bicarbonat.

m) *Miocardita,* dacă este prezentă, este de origine virală; totuși, pînă la rezultatul culturilor, se administrează antibiotice (penicilină și kanamicină) pentru eventualitatea (rară) unei etiologii bacteriene.

n) Dacă n.n. este muribund, pot fi încercați *corticoizii.*

o) Dacă alura ventriculară este rară, se va introduce un *pacemaker* transvenos.

p) Dacă sînt semne ECG de infarct, originea anormală a coronarei stîngi este posibilă și trebuie luată în discuție o *aortogramă de urgență.*

2.11.2.5.6. Pneumopericardul

Pneumopericardul se produce prin pătrunderea aerului la acest nivel pe cale mediastinală, de obicei secundar respirației cu presiune pozitivă sau PEEP (concomitent se poate asocia emfizemul pulmonar, pneumomediastinul și pneumotoraxul). Aerul din sacul pericardic comprimă venele de la baza cordului sau poate produce chiar tamponament cardiac. Acesta se manifestă clinic prin instalarea bruscă a cianozei, prin bradicardie și hipotensiune. Zgomotele cordului devin asurzite iar la ECG se înregistrează un traseu microvoltat. Radiografia cardiopulmonară pune în evidență un cord mic și sacul pericardic plin cu aer. În 30% din cazuri diagnosticul de pneumopericard se pune numai la examenul anatomopatologic. *Prognosticul* bolii este sever, rata mortalității fiind de 75%. În condițiile microcardiei cu semne de șoc, *singurul tratament* care poate salva viața nou-născutului este puncția și drenajul pericardic. Pentru drenaj se folosește un cateter Charier 14 care se inseră în unghiul dintre apendicele xifoid și rebordul costal stîng. Se avansează retrosternal spre umărul drept 2—3 cm după care se extrage mandrenul și se mai

avansează 1 cm. Răspunsul favorabil la puncția pericardică constă în ameliorarea bradicardiei, a semnelor de șoc și a revenirii voltajului normal pe ECG. Se lasă cateterul pe loc cîteva zile, nou-născutul fiind, în continuare sub ventilație artificială.

2.11.2.6. CHIRURGIA CARDIACĂ LA NOU-NĂSCUT

Se intervine chirurgical, în prima lună de viață, numai atunci cînd există pericolul de deces prin cardiopatie congenitală. În această perioadă se folosesc următoarele proceduri chirurgicale: a) *ligatura canalului arterial;* b) *rezecția coarctației de aortă în timpul pre- și juxtaductal;* c) *atrioseptotomie;* d) *shunt aorto-pulmonar în stenoza sau atrezia de pulmonară cu sau fără defect septal ventricular;* e) *valvulotomie în stenoza de pulmonară;* f) *operație corectivă în anomalia de drenaj a venelor pulmonare.* Mortalitatea în urma acestor operații este crescută (cu excepția ligaturii de canal arterial) chiar în centre cu experiență în chirurgia cardiacă. Rata mortalității scade la o treime dacă operația se poate amîna după vîrsta de 3 luni.

2.11.3. BOLI NEONATALE ALE TRACTULUI DIGESTIV

Semnele și simptomele ce pot fi observate la nou-născut cuprind vărsăturile, distensia abdominală, diareea, lipsa eliminării de meconiu în primele 24 de ore după naștere și scaune cu sînge.

2.11.3.1. VĂRSĂTURILE

Vărsăturile (vezi și vol. 2, pag. 209—221) reprezintă cea mai frecventă tulburare gastrointestinală întîlnită la nou-născut (tabelul 2.56).

Istoricul familial va fi cercetat cu atenție, pentru că unele tipuri de obstrucție a tractului gastrointestinal și de boli metabolice se transmit ereditar.

Istoricul de hidramnios este prezent la 50% din nou-născuții cu atrezie de esofag, duoden sau jejun.

Istoricul nașterii. Asfixia la naștere și traumatismul cerebral sînt cauze de edem cerebral și de hemoragie intracraniană. Vărsăturile pot domina semnele neurologice anormale și apar imediat după naștere sau la 24—48 de ore după aceea. Se va evita graba de a le atribui evenimentelor asfixice sau traumatice din timpul nașterii, pentru că atît malformațiile gastrointestinale, cît și septicemia sau bolile metabolice ereditare pot fi prezente la nou-născuții care au suferit un grad de asfixie sau traumatism cerebral.

Natura vărsăturilor: prezența bilei în vărsătură semnifică de obicei obstrucție intestinală, dar absența bilei nu exclude obstrucția, care poate exista deasupra ampulei lui Vater. Vărsăturile explozive (în jet), la distanță, nu înseamnă neapărat obstrucție intestinală. Vărsăturile intermitente pot indica o obstrucție intermitentă. Dacă obstrucția este joasă (intestin gros) apariția vărsăturilor poate fi întîrziată cu 24 de ore.

Prezența scaunelor diareice în asociație cu vărsăturile nu indică o cauză benignă (poate fi vorba de o gastroenterită infecțioasă, de o enterocolită necrozantă, de o septicemie sau de o boală ere-

Tabelul 2.56

Cauze frecvente de vărsături în perioada neonatală (după M. L. Chiswick, modificat)

Vărsături benigne
Obstrucția tractului alimentar
Ileus funcțional
Enterocolită necrozantă
Peritonită
Hernie hiatală
Septicemie, inclusiv gastroenterită
Edem cerebral
Hemoragie intracraniană
Boli ereditare de metabolism
Insuficiență renală

Vărsături ce nu conțin bilă
a) supraalimentație
b) intoleranța la alimentația artificială
c) septicemie
d) leziuni ale S.N.C.
e) leziuni deasupra ampulei lui Vater:
— stenoza pilorică,
— stenoza duodenală superioară (sau atrezie),
— pancreas inelar (rar)

Vărsături ce conțin bilă
a) atrezia duodenală
b) stenoza duodenală, intrinsecă sau secundară compresiei unui pancreas inelar
c) bride peritoneale cu sau fără malrotație și volvulus
d) arteră mezenterică superioară aberantă
e) venă portă preduodenală .

ditară de metabolism). Dacă eliminarea meconiului întîrzie peste 24 de ore la un nou-născut cu vărsături, poate fi vorba de o obstrucție intestinală; dar, dacă obstrucția este înaltă sau parțială, meconiul se elimină din prima zi. Scaunele, dacă sînt prezente, vor fi examinate, căutîndu-se prezența sîngelui. Comportamentul *neurologic* sugerează uneori o cauză severă de vărsături (cînd n.n. refuză alimentația, este letargic sau hiperexcitabil).

Examenul general se va face înainte de a se concentra atenția asupra intestinului, se vor căuta semnele de deshidratare: scăderea ponderală se va stabili cu precizie prin cîntăriri repetate, se va urmări oliguria, pierderea turgorului, deprimarea fontanelei anterioare, înfundarea globilor oculari.

La examenul abdomenului se vor căuta următoarele date (M. L. Chiswick):

Distensia abdominală. Cînd distensia abdomenului este asociată cu vărsături, acestea din urmă nu au o cauză benignă. Dacă există dubiu asupra prezenței acestui semn, protuzia bontului sau cicatricei ombilicale reprezintă un semn fidel. Se va cerceta dacă distensia este generalizată sau localizată și se va măsura în mod repetat circumferința abdominală la nivelul ombilicului (tabelul 2.57).

Pielea abdomenului. Într-o serie de 91 cazuri de peritonită neonatală, modificarea culorii pielii și edemul peretelui abdominal s-a găsit la 1/3 din ele (Rickham et al., 1969). Cînd abdomenul este foarte destins, pielea supraiacentă este întinsă și lucioasă, iar circulația venoasă este evidentă.

Tabelul 2.57

Cauze mai frecvente de distensie abdominală la nou-născut (M. L. Chiswick)

Obstrucția tractului alimentar
Ileus funcțional
Enterocolită necrozantă
Peritonită
Distensia stomacului în timpul ventilației asistate
Pneumotorax masiv
Organe abdominale mărite
Tumori și chisturi
Ascită
Intoleranță la dizaharide

Peristaltica vizibilă e adesea prezentă la nou-născuții prematuri sau mici pentru dată, *normali*, care au un perete abdominal subțire. Dacă, însă, peristaltica vizibilă se însoțește de vărsături și distensie abdominală, sugerează obstrucția tractului digestiv.

Palparea și percuția. Se va acorda o mare atenție creșterii volumului unor viscere (ficat, splină, rinichi, vezică), ca și prezenței unor mase anormale (abcese, chisturi, tumoarea Wilms, neuroblastom). Lichidul în cavitatea peritoneală se va căuta prin metodele convenționale (semnul valului). Apărarea musculară abdominală poate lipsi la nou-născuții foarte grav bolnavi.

Examenul rectal. Se va confirma permeabilitatea anală. La un nou-născut care are vărsături și distensie abdominală, dispariția distensiei și eliminarea unei porțiuni de meconiu și a gazelor (cînd degetul examinatorului este retras) poate sugera maladia Hirschprung (vezi vol. 2 pag. 214, 216, 460—467). Un rect strîmt și gol se găsește în boala Hirschprung, enterocolita necrozantă (vezi vol. 2, punctul 2.1.5., pag. 217 și 244—248), și peritonită (vezi vol. 2, pct. 2.1.6., pag. 217 și pag. 469—472).

Observarea alimentației nou-născutului face parte din examen la această vîrstă (vărsăturile pot surveni și în caz de greșeli de tehnică).

A. Investigații. Valorile electroliților, pH-ului și ureei sanguine. În condițiile unui prematur care prezintă vărsături în cantitate mică, dar pe o perioadă mai lungă de timp, poate apărea hiponatremia. O *acidoză metabolică* severă, la un nou-născut care varsă, sugerează o boală ereditară de metabolism. *Hiponatremia semnificativă*, cu hiperkaliemie apare în hiperplazia congenitală de suprarenale, cu pierdere de sare. *Concentrația ureei sanguine* la nou-născut este foarte mult influențată de ingestia de proteine și reflectă mai puțin fidel, față de vîrsta de sugar, starea de hidratare. O creștere marcată a ureei sanguine, în disproporție cu semnele de deshidratare, sugerează o boală renală primară (de exemplu rinichi hipoplazici, pielonefrite, uropatie obstructivă).

Glicemia. Hipoglicemia apare la orice nou-născut bolnav, dar mai ales la un nou-născut care varsă și la care se asigură un aport redus de lapte. Vărsăturile și hipoglicemia sînt trăsături caracteristice galactozemiei și altor boli congenitale de metabolism (care nu trebuie trecute cu vederea).

Examenul de urină. Dacă urina are un miros anormal, poate fi vorba de o boală congenitală de metabolism.

Un *Clinitest* pozitiv, cu Clinistix negativ — poate apărea în galactozemie. Ketonuria (detectată cu Acetest) cu keto-acidurie (1 volum de soluție saturată de 2,4 dinitrofenolhidrazină în acid clorhidric se adaugă picătură cu picătură unei jumătăți de volum de urină; apare un precipitat în 4—5 minute) se întîlnesc în acidemii organice.

Screening pentru infecții bacteriene. Septicemia, drept cauză de vărsături neonatale nu poate fi eliminată prin examen clinic.

Cînd apare ileus funcțional asociat cu o septicemie, tabloul clinic poate fi confundat cu o obstrucție intestinală congenitală. Septicemia poate apărea în cursul unei peritonite sau enterocolite necrozante. Investigațiile trebuie să cuprindă hemogramă, hemocultură, urocultură, culturi superficiale (piele, nas, gît), culturi din L.C.R.

Radiografia abdominală pe gol — în poziție culcată și ridicată poate evidenția prezența unei obstrucții digestive, a perforației intestinale, a unei ascite, a enterocolitei ulceronecrotice. Aerul înghițit ajunge în intestin la o oră după naștere și în anus în 3—12 ore. Observarea distribuției nivelelor hidroaerice intestinale poate sugera nu numai prezența obstrucției, ci sediul și gradul său (parțială sau completă). Tranzitul cu substanță de contrast este uneori necesar la nou-născut, pentru investigarea vărsăturilor.

Dintre tipurile de vărsături, cele mai frecvente sînt așa-zisele *vărsături benigne.* Termenul deși nu este foarte nimerit, se aplică la nou-născuții sănătoși, care varsă din cînd în cînd, nu au alte semne și nu pierd în greutate. Cauzele sînt multiple: înghițire de mucus în timpul expulziei, care irită stomacul, defecte de tehnica alimentației, modificări de poziție inutile în timpul alimentației, întîrzierea golirii stomacului, incoordonarea mișcărilor esofagului etc.

Tratamentul vărsăturilor persistente, cu tulburări electrolitice sau semne de deshidratare constă în întreruperea temporară a alimentației per orale și administrarea lichidelor în perfuzie endovenoasă. Se va acorda prioritate tratamentului insuficienței circulatorii periferice (dacă este prezentă) și apoi înlocuirii pierderilor electrolitice. Corectarea hipovolemiei se face prin perfuzie de plasmă, dextran sau soluție de NaCl 0,9% (30 ml/kg în timp de 30—60 min.).

Volumul total necesar pentru corectarea pierderilor electrolitice se apreciază după pierderile ponderale sau după gradul deshidratării (afirmație valabilă și pentru tratamentul bolilor diareice acute cu deshidratare). Sînt necesari 100 ml pentru fiecare 100 g pierdere ponderală.

Volumul de lichide necesare pe cale intravenoasă pentru corectarea deshidratării (M.L. Chiswick)

Gradul clinic al deshidratării	Ușoară	Moderată	Severă
Pierdere ponderală (procentuală)	5	10	15
Volumul necesar de lichide (ml/kg de greutate corporală normală)	50	100	150

N.B. Rehidratarea trebuie să fie terminată în 24 de ore

Lichidele perfuzate trebuie să conțină maximum 20—30 mEq Na/l (ceea ce reprezintă 1/5—1/6 din soiuția izotonă de NaCl). Clorura de K se adaugă în cantitate de 2 mEq/kg/24 ore. Se adaugă lichidele necesare pentru întreținere (rația de întreținere) care reprezintă circa 100 ml/kg/zi.

Deshidratările se vor trata prompt. Controlul reechilibrării hidroelectrolitice se face prin cîntărire repetată, determinarea hematocritului, a electroliților din ser (în special Na) și aprecierea cantității de urină eliminată. Concentrația sodiului plasmatic este un bun ghid pentru stabilirea concentrației soluțiilor saline perfuzate (ce se va modifica în funcție de starea clinică și de datele de laborator).

Pentru hipo- și hipernatremie — vezi punctele 2.11.9.4., pag. 401 și 2.11.9.5., pag. 403.

În caz de vărsături bilioase cu distensie abdominală se recomandă următoarea conduită:

1. Aspirație gastrică pentru împiedicarea pneumoniei de aspirație;
2. Tratamentul șocului, deshidratării sau tulburării electrolitice (plasmă, albumină umană, lichide, electroliți).
3. Antibiotice — cînd există suspiciune de volvulus sau de lipsă de integritate a intestinului (ampicilină și gentamicină, de preferință).

2.11.3.2. ATREZIA DE ESOFAG

Atrezia congenitală de esofag este reprezentată de întreruperea completă a esofagului în traiectul său toracic. Atrezia pură este foarte rară; cel mai adeseori ea se însoțește de o comunicare cu traiectul aerian (vezi și Pediatrie, vol. 2, pag. 169—170, 423—427).

Forma cea mai frecventă (90% din cazuri) este aceea în care porțiunea superioară a esofagului se termină în fund de sac în dreptul bifurcației traheei, și segmentul inferior formează un traiect fistulos între stomac și trahee (la bifurcație sau aproape de ea), ce permite aerului să intre în stomac (fistulă traheoesofagiană inferioară).

În al doilea tip, ambele segmente se termină în fund de sac (nu există fistulă esotraheală).

În al treilea tip, segmentul superior comunică cu traheea și punga inferioară e „oarbă" (fistulă traheoesofagiană superioară).

În al patrulea tip, și segmentul superior și cel inferior comunică cu traheea (fistulă traheoesofagiană dublă) (fig. 2.27).

Consecințele pulmonare ale malformației sînt grave:

— saliva acumulată în segmentul esofagian închis (orb) superior invadează arborele bronșic;

— conținutul gastric refluează în direcția traheei prin intermediul fistulei traheoesofagiene inferioare.

Prin ambele mecanisme, plămînii sînt amenințați de obstrucție și infecție.

Există de obicei istoric de polihidramnios.

Polihidramniosul este definit ca volum al lichidului amniotic mai mare de 2 000 ml. Cauza cea mai frecventă este obstrucția gastrointestinală înaltă (inclusiv atrezia de esofag). Măsurarea concentrației acizilor biliari în lichidul amniotic poate diferența o leziune deasupra ampulei Vater (în care acizii biliari sînt absenți) de o leziune situată sub ampula Vater (în care acizii bili-

ari sînt prezenți). Alte cauze de polihidramnios sînt: anencefalia, incapacitatea fătului de a înghiți, incapacitatea fătului de a concentra urina, diabetul matern, moartea fătului în uter.

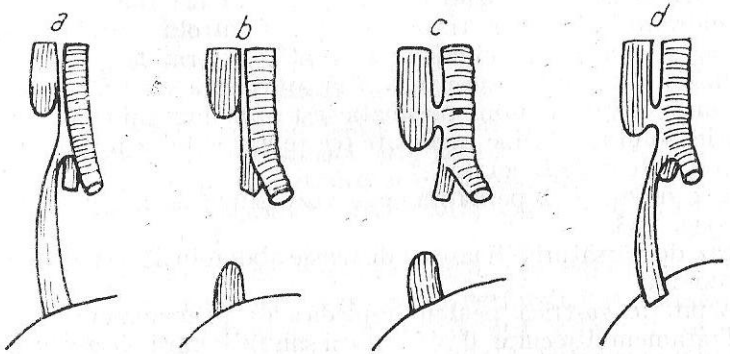


Fig. 2.27. — Diferite tipuri de atrezie de esofag: a) atrezie cu fistulă traheoesofagiană inferioară (90%), b) atrezie fără fistulă (7%), c) fistulă traheoesofagiană superioară (1%), d) dublă fistulă traheoesofagiană (2%).

Semne clinice. Se observă imediat după naștere că sugarul necesită aspirații frecvente, din cauza unei cantități excesive de mucozități spumoase ce se acumulează în gură și cu timpul, în faringe (unde sînt „gargarisite"). Cateterul introdus pe esofag nu poate intra în stomac. La prima alimentare copilul înghite de cîteva ori și apoi se sufocă, varsă, devine cianotic și dispneic.

Diagnosticul se face prin introducerea de substanță de contrast (de preferință lipidol, nu bariu, care după examenul Rx. trebuie aspirat din punga esofagiană).

Lipsa aerului din stomac arată că segmentul inferior al esofagului nu comunică nici cu traheea, nici cu segmentul superior al esofagului.

Tratamentul este chirurgical (anastomoza directă esofagiană termino-terminală este procedeul de elecție, dacă e posibil).

Prognosticul e mai bun cu cît diagnosticul e mai precoce. Alimentația per orală trebuie stopată cînd suspectăm această boală. Prepararea preoperatorie: capul ridicat la 45° pentru a împiedica aspirația, aspirații continue proximal față de obstrucție, administrare de oxigen, antibiotice, perfuzie cu glucoză, și electroliți.

2.11.3.3. FISTULA ESO-TRAHEALĂ

Cele mai multe cazuri de atrezie esofagiană sînt asociate cu o comunicare (prin fistulă) între trahee și segmentul distal al esofagului atreziat. Anomalii asociate (de obicei malformații vertebrale, cervicale sau dorsale, anorectale) sînt prezente la 50% din acești copii (vezi vol. 2, pag. 423—427).

La semnul caracteristic al atreziei esofagiene (o cantitate de salivă spumoasă curge tot timpul din gura copilului) se asociază episoade de „înnecare" (sufocare), tuse, insuficiență respiratorie, cianoză (care coincid cu perioadele de alimentare a copilului — cînd pot surveni pneumonii de aspirație).

Cînd există o fistulă traheo-esofagiană inferioară, stomacul și ansele intestinului subțire sînt pline cu aer (există și distensie abdominală). Cînd abdomenul e complet opac, e vorba mai degrabă de o atrezie fără fistulă (fig. 2.27).

În cazurile rare de fistulă eso-traheală fără atrezie de esofag, diagnosticul e mai dificil; simptomele sînt reprezentate numai de insuficiența respiratorie după mese. Certitudinea o oferă examenul cu substanță radioopacă și cinefluoroscopia.

Copiii cu fistulă eso-traheală au adeseori greutate mică la naștere: 21% din ei sînt parematuri (ceea ce reprezintă de 3 ori incidența normală) și 19% sînt mici pentru dată (de 8 ori incidența normală). Anomaliile asociate sînt desemnate uneori sub inițialele Vater (vertebral defect, anal atresia, traheoesofagian fistula with esophageal atresia, radial dysplasia and renal defects).

Tratamentul chirurgical constă în suprimarea fistulei traheoesofagiene și realizarea unei anastomoze esofagiene termino-terminale.

Dacă condițiile generale sînt grele, greutatea la naștere mai mică de 2 kg, infecția pulmonară e severă și atrezia esofagiană e de tip grav (nu lasă să întrevedem posibilitatea unei anastomoze directe), tratamentul se face în mai mulți timpi: aspirația faringiană continuă împiedică intrarea salivei în căile aeriene; se face apoi gastrostomie și ulterior se leagă fistula esotraheală (dacă există). Prin aceste măsuri se așteaptă momentul favorabil realizării anastomozei esofagiene definitive.

2.11.3.4. OBSTRUCȚII CONGENITALE ALE TRACTULUI DIGESTIV

Pot avea diferite sedii, de la duoden pînă la colon obstrucția poate fi parțială sau completă (vezi vol. 2, pag. 222, 428, 451, 459—467).

Diferite tipuri de obstrucție pot apărea: atrezie, stenoză, obstrucție intraluminală a intestinului cu meconiu, compresie din afară (ex. prezența unor bride , asociate cu malrotația intestinală) și anomalii funcționale ale peretelui intestinului (ex. boala Hirschprung).

Vărsăturile, distensia abdominală și întîrzierea eliminării meconiului sînt primele semne.

2.11.3.5. ATREZIA ȘI STENOZA INTESTINALĂ

Obstrucția duodenală apare de obicei în regiunea ampulei lui Vater. Se asociază cu alte anomalii majore ca sindromul Down, malrotație intestinală, maladii congenitale de cord. La un n.n. cu istoric de polihidramnios, vărsăturile sînt bilioase și abdomenul este destins în porțiunea superioară. Obstrucția intestinului situată distal de duoden este mai puțin frecvent asociată cu alte anomalii, dar probabil comportă un risc mai mare de perforație și peritonită. Cu cît obstrucția este situată la un nivel mai înalt, cu atît debutul vărsăturilor e mai precoce și distensia abdominală mai puțin marcată. Vărsăturile bilioase indică o obstrucție situată sub ampula lui Vater (Vezi vol. 2, pag. 214—215, 449—451).

Trecerea unor mici cantități de meconiu în primele 24 de ore poate avea loc chiar cînd obstrucția intestinală este completă. Obstrucția incompletă poate fi diagnosticată numai după cîteva săptămîni din cauza variabilității semnelor și simptomelor.

Radiografia abdominală pe gol în poziția verticală arată în *atrezia duodenală* aspectul caracteristic de „bulă dublă" de gaz (una situată în stomac și alta mai jos și mai la dreapta în porțiunea proximală, dilatată a duodenului). Pe aceeași radiografie se remarcă lipsa trecerii de gaze dincolo de această obstrucție. În *atrezia jejunală*, în poziție verticală, se văd numeroase nivele hidroaerice în duodenul și jejunul dilatat, proximal segmentului atreziat; de la acest nivel nu mai apare aer în intestin.

2.11.3.6. MALROTAȚIA INTESTINULUI

În tipul cel mai frecvent, aderențe peritoneale (benzile Ladd) trec peste duoden (comprimîndu-l) de la un cec anormal de înalt la peritoneul parietal posterior în hipocondrul drept. Semnele sînt de obstrucție duodenală incompletă (deci, mai discrete) (vezi vol. 2, pag. 214 și 449—451).

2.11.3.7. ILEUSUL MECONIAL

Apare la unii nou-născuți cu mucoviscidoză. Lipsa enzimelor pancreatice este asociată în îngroșarea meconiului ce obstruează intestinul.

Semnele clinice sînt de obstrucție intestinală joasă, cu vărsături bilioase, distensia abdominală și întîrzierea eliminării meconiului. Scaunele de consistență crescută, chitoasă, se simt uneori la palparea abdomenului.

Radiografia abdomenului pe gol arată anse ale intestinului subțire mult dilatate fără nivele de lichid, fără gaze în colon. Complicațiile mai frecvente sînt: gangrena intestinală, perforație și peritonită meconială (vezi vol. 2, pag. 187, 214, 628 și 632).

2.11.3.8. MALADIA HIRSCHSPRUNG

Există un segment de intestin aganglionar, pe o distanță variabilă, proximal față de canalul anal. Boala cu segment aganglionar scurt este mai frecventă la băieți decît la fete; cînd segmentul este afectat pe o lungime mai mare, distribuția pe sexe este egală. Există o predispoziție familială. Simptomele sînt de obstrucție intestinală inferioară și pot apărea în primele 24 ore sau după cîteva zile.

Radiografia abdominală pe gol confirmă prezența obstrucției intestinului (anse de intestin gros foarte dilatate cu numeroase nivele de lichid). *Clisma baritată* arată segmentul îngustat (aganglionar) situat distal de colonul dilatat.

Diagnosticul este confirmat prin examenul histologic al materialului de biopsie rectală (vezi Pediatrie, vol. 2, pag. 216, punctul 1.1.2.1. și pag. 459—467).

Enterocolita e o complicație bine cunoscută a bolii.

2.11.3.9. MALFORMAȚIILE ANORECTALE

Pot fi numeroase (vezi Pediatrie, vol. 2, pag. 467—468, punctul 2.5.4.13).

Atrezia rectală ca o anomalie izolată este rară. De obicei anusul, canalul anal și porțiunea inferioară a rectului sînt absente și o fistulă merge din

punga superioară a rectului la vezică, uretră sau vagin. Semnele de obstrucție la nivelul colonului apar doar dacă fistula este mică sau închisă. În „anusul acoperit", deschiderea anală este absentă și o fistulă merge din canalul anal în vagin sau între frenul prepuțial și perineu (la băiat). Uneori fistula se deschide în uretră (la băiat). În fine, canalul anal poate fi doar acoperit de o membrană la nivelul orificiului anal (imperforația anală)..

Implicația importantă terapeutică și de prognostic este să distingem între anomaliile „înalte" ce implică rectul și leziunile „joase" (anale) (fig. 2.28).

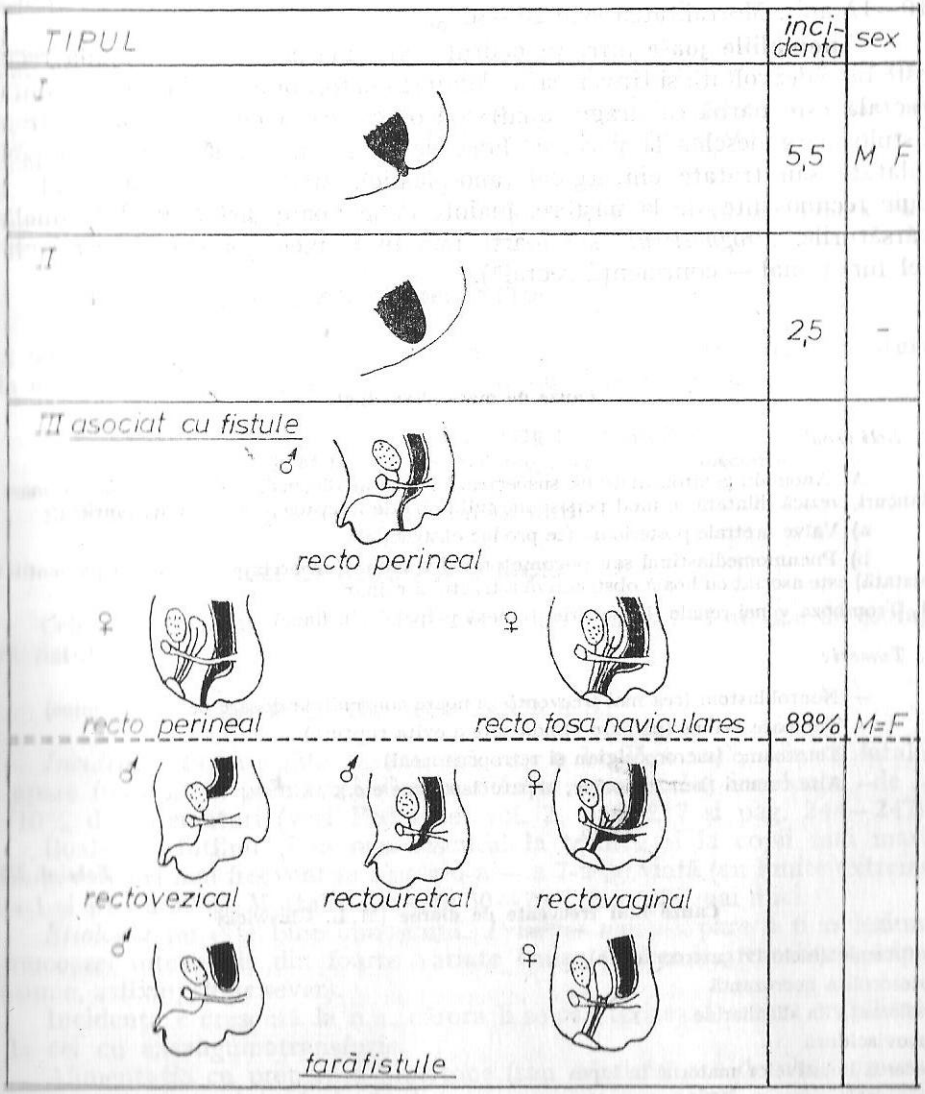


Fig. 2.28. — Clasificarea malformațiilor anorectale (după Ladd și Gross).

Malformațiile înalte sînt caracterizate prin întreruperea tubului digestiv deasupra mușchilor ridicători anali; este vorba de o agenezie anorectală, punga rectală e oarbă, sau se continuă cu o fistulă deschisă în uretră (meconiurie) sau în vagin. Anusul este absent. În atrezia rectală, rectul este „orb", dar anusul și canalul rectal sînt normal constituite și la locul lor.

În formele înalte, operația constă într-o colostomie (efectuată pe sigmoid). *Prognosticul* vital este rezervat din cauza asocierii cu alte anomalii tip Vater (urinare, cardiovasculare, vertebrale, atrezie de esofag). *Prognosticul* funcțional este mai rezervat: continența anală se stabilește tîrziu (la 10—12 ani). Mortalitatea este 20—30%.

Anomaliile joase intră în cadrul malformatiilor anale; ampula rectală este bine dezvoltată și traversează planul ridicătorilor anali. Foarte rar ampula rectală este oarbă (diafragm anal); de obicei ea se continuă cu un traiect fistulos larg deschis la perineu. Formele joase cu fistulă la perineu pot fi dilatate sau tratate chirurgical (ano-plastie). Malformațiile anorectale trebuie recunoscute de la naștere, înainte de a apare distensie abdominală și vărsăturile. *Prognosticul* este foarte bun în formele joase (atît vital cît și cel funcțional — continență rectală).

Tabelul 2.58

Cauze de mase abdominale

A. *Boli renale:*

A. Anomalii genitourinare (se suspectează în caz de distensie abdominală, ascită, mase în flancuri, vezică dilatată în mod persistent, tulburări de micțiune, bacteriemie, piurie):

a) Valve uretrale posterioare (ce produc obstrucția)

b) Pneumomediastinul sau pneumotoraxul spontan (nu acela care apare după ventilație asistată) este asociat cu boală obstructivă a tractului urinar

II. Tromboza venei renale (hematurie + masă palpabilă în flanc)

B. Tumori:

— Neuroblastom (cea mai frecventă tumoare congenitală-dozare de catecolamine)
— Tumoare Wilms (palpare blîndă spre a evita ruptura)
— Teratoame (sacrococcigian și retroperitoneal)
— Alte tumori (hemangioame, hepatoblastoame etc.).

Tabelul 2.59

Cauze mai frecvente de diaree (M. L. Chiswick)

Septicemie (inclusiv gastroenterita)
Enterocolita necrozantă
Intoleranță la dizaharide
Mucoviscidoză
Trecerea laxativelor materne în lapte
Hiperplazia suprarenală congenitală
Tireotoxicoza congenitală

Tabelul 2.60

Cauze de hematemeză și scaune cu sînge

Ulcere gastrice și duodenale datorită *stress*-ului și ulcer Cushing-Rokitansky (boli ale S.N.C., meningită, icter nuclear etc.)
Boală hemoragică
Coagulare diseminată intravasculară (C.D.I.)
Stenoză duodenală
Diverticul Meckel
Duplicații ale intestinului subțire
Volvulus
Invaginație
Polipi, hemangioame
Anevrisme circoide
Enterocolita necrozantă este cea mai frecventă cauză de hematemeză și scaune cu sînge la prematuri
Ingestie de sînge matern în timpul expulsiei (se poate diagnostica prin testul Apt efectuat pe sîngele din stomacul n. n. [1] care arată hemoglobină adultă, nerezistentă la alcali).
Sindromul hemoragic al nou-născutului

[1] Atunci cînd sîngele este parțial digerat („aspect de zaț de cafea") testul nu se poate aplica; Apt nu mai este „apt„ pentru diagnostic.

2.11.3.10. LIPSA ELIMINĂRII MECONULUI

Se întîlnește la: nou-născuții bolnavi cu tranzit încetinit, prematuri și la nou-născuții cu boala Hirschsprung sau cu ileus meconial.

2.11.3.11. LIPSA ELIMINĂRII SCAUNELOR DE TRANZIȚIE ȘI A SCAUNELOR FECALE (după ce a trecut meconiul)

Se constată în caz de volvulus și malrotație.

2.11.3.12. CAUZE DE ABDOMEN SCAFOID

Cele mai frecvente cauze sînt: hernia diafragmatică și atrezie de esofag fără fistulă.

2.11.3.13. ENTEROCOLITA NECROZANTĂ (E.N.)

Incidență. Enterocolita necrozantă este o boală severă, adesea fatală, ce apare frecvent la prematuri. Centre diferite au raportat incidența de la 1—10% din prematuri (vezi Pediatrie, vol. 2, pag. 217 și pag. 244—247). Boala s-a întîlnit și la nou-născutul la termen și la copii mai mari. *Debutul* este cel mai frecvent în ziua a 6-a — a 7-a de viață (cu limite extreme ziua 1 și ziua a 30-a). Mortalitatea este 50—70% la copiii mai mici.

Etiologia nu este bine cunoscută. *Primum movens* pare a fi o leziune a mucoasei intestinale din foarte variate cauze (ischemie, tromboză, hipotensiune, asfixie, *stress* sever).

Incidența e crescută la n.n. cărora li se cateterizează artera ombilicală și la cei cu exsanguinotransfuzie.

Alimentația cu preparate hipertone (sau administrare de medicamente hipertrone) pot produce leziuni ale mucoasei, reprezentînd o predispoziție pentru boală.

Diagnosticul trebuie suspectat la orice prematur mic care prezintă în mod brusc distensie abdominală sau ileus, adesea asociate cu vărsături sau aspirat gastric bilos sau cu sînge.

Diareea (cu/sau fără sînge) apare frecvent (dar poate fi inaparentă din cauza ileusului). Se mai remarcă instabilitate termică și crize de apnee.

Prezența pneumatozei intestinale la radiografii abdominale pe gol confirmă diagnosticul.

Prezența de aer liber în peritoneu sau în sistemul venos portal este un semn de prognostic sever.

Tulburarea absorbției de hidrocarbonate este un semn ce apare precoce. S-au găsit substanțe reductoare în scaun (reacție pozitivă cu tablete *Clinitest*) cu 1—4 zile înainte de apariția simptomelor la 10 din 14 (71%) n.n. care au făcut ulterior boala (Book). Doar 4—7% din nou-născuții sănătoși au acest semn (care poate fi utilizat pentru depistarea precoce a copiilor cu risc).

Tratamentul medical. Măsuri inițiale. Se suprimă alimentația pe gură și se pune în tub nasogastric pentru drenaj. Se administrează antibiotice existînd o mare frecvență de septicemii asociate. Întrebuințarea antibioticelor intraluminal are o bază teoretică (pentru ca boala să apară este necesară colonizarea bacteriană), dar eficacitatea lor nu a fost dovedită. Se va ține seama că antibioticele intestinale au absorbție crescută prin mucoasa lezată. Avînd în vedere rolul germenilor anaerobi în determinismul bolii, unii autori recomandă metronidazolul (7,5 mg/kg/12 ore — la nou-născut).

Plasma-expanderii (dextranul, plasma și sîngele) pot fi utilizate.

Măsuri ulterioare. Se vor repeta radiografiile abdominale la 4—6 ore pentru detectarea precoce a perforației intestinale (poziția optimă pentru examenele radiologice este culcat pe spate și în decubit lateral stîng). Întrucît CDI se asociază frecvent cu boala, se vor face determinări succesive ale trombocitelor și ale factorilor de coagulare.

Tratamentul poate fi necesar la unii copii. Durata tratamentului poate fi între 7—10 zile (copiii care sînt trecuți la alimentație per orală înainte de acest interval prezintă frecvent recidive ale bolii). Din cauza perioadei lungi fără administrare de alimente *per os*, se va administra alimentație intravenoasă (cu hidrocarbonate, proteine, lipide).

Tratamentul chirurgical. Indicațiile se vor stabili împreună cu chirurgul:

— perforația este o indicație absolută (dar stabilirea acestui moment este dificilă, pentru că nu totdeauna aerul liber în peritoneu este vizibil odată cu perforația și sînt cazuri în care se poate dezvolta un abces la pacienții la care perforația nu s-a diagnosticat);

— cînd șocul și CDI nu pot fi stăpînite prin tratament medical;

— gradul pneumatozei (la examenul radiologic) nu se corelează cu gravitatea bolii (și nu constituie o indicație pentru chirurgie);

— uneori, la n.n. tratați medical sau/și chirurgical, se constituie stricturi ale tubului digestiv, ce necesită reintervenții.

Prevenirea bolii. Nu există o profilaxie specifică. Laptele matern s-a dovedit util; s-au recomandat de asemenea antibiotice orale. Sînt necesare însă studii în continuare pentru a evalua eficacitatea lor.

2.11.4. HIPERBILIRUBINEMIA NEONATALĂ

Avînd în vedere frecvența cu care se întîlnește, precum și problemele de diagnostic și tratament pe care le pune, icterul reprezintă, după detresa respiratorie, a doua cauză de morbiditate neonatală. Aproximativ 50% din nou-născuții normoponderali și 80% din prematuri prezintă în primele zile după naștere icter, corespunzînd unor valori ale bilirubinemiei mai mari de 4 mg% (vezi Pediatrie, vol. 2, pag. 608—622).

Marea majoritate a cazurilor de icter la nou-născut cu valori mici sau medii ale bilirubinei rămîn neinvestigate și se consideră „ictere fiziologice". Icterele care apar în primele 36 de ore de la naștere și care au valori mai mari de 12 mg% necesită următoarele investigații paraclinice: bilirubinemie directă și indirectă, grupul sanguin și Rh (mamă și făt), testul Coombs direct la nou-născut (în prezența unui test Coombs pozitiv se va identifica tipul de anticorpi), hemoleucogramă cu Ht și frotiu de sînge periferic pentru morfologia eritrocitelor și a trombocitelor, reticulocite, valoarea albuminei serice fetale, teste de legare de albumină a bilirubinei, teste funcționale hepatice (SGOT, fosfataza alcalină) și T4 în icterele prelungite peste 8 zile. La n.n. marea majoritate a cazurilor de icter grav sînt produse de boala hemolitică prin incompatibilitate Rh sau ABO, iar icterele ușoare de către „icterul fiziologic". Cu toate acestea, cazuri foarte rare de hiperbilirubinemie pot fi produse de multiple afecțiuni (tabelul 2.61).

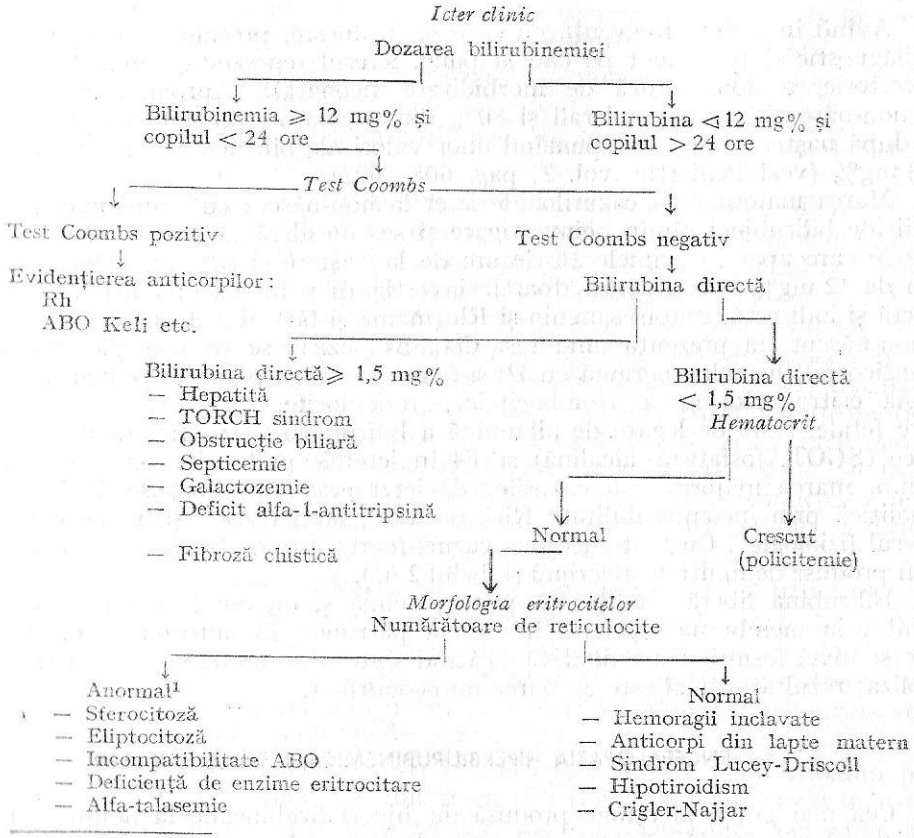
Bilirubina liberă este toxică pentru celulă și organitele acesteia. Difuzînd prin membrana celulară, bilirubina pătrunde în mitocondrii oprind la acest nivel fosforilarea oxidativă, scăzînd sinteza de proteine și accelerînd glicoliza; rezultatul final este umflarea mitocondriilor.

2.11.4.1. ENCEFALOPATIA HIPERBILIRUBINEMICĂ, ICTERUL NUCLEAR

Cea mai gravă afecțiune produsă de hiperbilirubinemie la nou-născut este icterul nuclear (*Kernikterus*, descris de Schmorl). Creșterea bilirubinei neconjugate peste un anumit nivel, în condițiile nelegării de albumină precum și în prezența unor factori favorizanți, produce leziuni S.N.C. Trecerea bilirubinei prin bariera hemato-encefalică și fixarea ei în celulele nervoase nu poate fi măsurată prin nici un test paraclinic. Ariile cele mai afectate sînt: *globus pallidus*, nucleul lenticular, corpul striat, nucleul subtalamic al hipocampului și nucleii cerebelului. La acest nivel se produc tulburări degenerative în 24 de ore de la agresiune, manifestate prin picnoză nucleară și atrofie neuronală. Se consideră că valori ale bilirubinei neconjugate peste 20 mg% sînt toxice pentru S.N.C. Urmărindu-se dezvoltarea neurologică a copiilor cu hiperbilirubinemie la naștere, fără semne clinice de icter nuclear, pe o perioadă mai lungă de timp, s-a constatat că valori mult mai mici ale bilirubinemiei au determinat întîrziere în dezvoltarea psihomotorie. Un grup cu risc crescut față de efectul toxic al bilirubinei îl reprezintă prematuritatea. La acești nou-născuți valori ale bilirubinei sub 12 mg% pot produce leziuni neurologice. Producerea icterului nuclear la prematuri este favorizată de hipoproteinemie, *stress*-ul hipocaloric prin eliberarea de acizi grași nesaturați, acidoza asociată cu infecție, membrana hialină și întîrzierea în maturizarea mecanismelor fiziologice de metabolizare a bilirubinei (tabelul 2.62).

Tabelul 2.61

Diagnosticul etiologic al hiperbilirubinemiei neonatale (după Cloherty, modificat)



[1] După a 3-a zi de viață mai mult de 6 % reticulocite

Pentru o mai bună evaluare a riscului de afectare cerebrală prin hiperbilirubinemie, pentru o anumită concentrație și pentru o anumită vîrstă, se folosesc diferite tehnici care testează capacitatea de legare a bilirubinei de către albumină:

— Folosirea *gelului de sefadex 25-G* care fixează bilirubina nelegată de albumină din ser. Cantitatea de bilirubină liberă pusă în evidență prin această măsură este reprezentată de valori foarte mici care sînt greu de calculat cu exactitate.

— *Asocierea de sefadex 25-G cu cromatografia.*

— *Folosirea acidului hidroxybenzazobenzoic (HABA)* care măsoară capacitatea reziduală de legare a bilirubinei de către albumină. O capacitate de legare a HABA sub 50% este însoțită de prezența neurotoxicității.

— *Măsurarea spectrofotometrică* a bilirubinei dislocate din legătura cu albumina după administrarea de salicilat pune în evidență capacitatea de saturare a albuminei cu bilirubină. Un indice de saturare cu salicilați mai mare de 8% a fost asociat cu leziuni neurologice.

Tabelul 2.62

Factori de risc în producerea icterului nuclear (după Brown, modificat)

Factor de risc	Reducerea capacității de legare a albuminei	Competiție pe legăturile cu albumina	Creșterea toxicității celulare a bilirubinei
Acidoza	+	—	?
Asfixia	+	—	+
Stress-ul la frig	—	+	—
Salicilați	—	+	—
Hemoliza	—	+	?
Hipoalbuminemia	+	—	+
Hipoglicemia	—	+	?
Acizi grași nesaturați	—	+	—
Prematuritatea	+	—	?
Înfometarea	—	+	—

În stabilirea unei atitudini terapeutice rezultatele acestor teste trebuie totdeauna corelate cu ceilalți factori de risc care cresc toxicitatea bilirubinei. Aceste teste nu au intrat în rutina clinică și nu au o verificare în timp a dezvoltării neuropshice a copiilor tratați după aceste rezultate.

Deoarece bilirubina liberă este eliminată prin placentă, icterul nuclear nu se produce în timpul vieții intrauterine. Boala apare între ziua a 2-a și a 4-a de viață. La n.n. cu hiperbilirubinemie neconjugată persistentă (Crigler-Najjar) icterul nuclear poate debuta la orice vîrstă. Icterul nuclear se întîlnește, în practică, mai frecvent la nou-născuții cu boală hemolitică produsă de incompatibilitatea de grup și de Rh, dacă nu s-a intervenit terapeutic pentru scăderea valorilor crescute ale bilirubinei neconjugate. Nounăscutul icteric devine hipoton, adinamic și suge cu dificultate. Hipotonia este înlocuită rapid cu rigiditate, poziția de opistotonus fiind frecvent întîlnită. Paralizia nervilor oculomotori externi determină deviația globilor oculari în „apus de soare", însoțită de spasme oculogire. Crizele convulsive și apariția perioadelor de apnee anunță moartea nou-născutului, care se produce la 50—75% din totalul cazurilor de icter nuclear cu modificări clinice evidente. Dacă tratamentul adecvat nu este instituit înainte de apariția semnelor clinice, sechelele neurologice se vor instala, prognosticul fiind incert în perioada neonatală. La n.n. la termen icterul nuclear se poate manifesta, adesea, numai prin adinamie, diagnosticul punîndu-se ulterior odată cu apariția sechelelor neurologice.

Sechelele neurologice apar la sugar și se manifestă prin: hipotonie, mișcări coreoatetozice, rigiditate și surditate; retardul mintal se asociază frecvent.

2.11.4.2. BOALA HEMOLITICĂ

Hemoliza eritrocitelor fetale este, pe departe, cauza cea mai frecventă a icterului neonatal accentuat și a afectării neurologice prin hiperbilirubinemie. Hemoliza este produsă de anticorpii imuni, de origine maternă, care trec prin placentă în timpul sarcinii. Acești anticorpi sînt specifici unor antigene

eritrocitare fetale și se produc atunci cînd există o incompatibilitate sanguină feto-maternă. Din cele 14 sisteme fenotipice de antigene eritrocitare umane, din punct de vedere practic, două sînt responsabile de boala hemolitică a nou-născutului: sistemul Rh și sistemul ABO.

2.11.4.2.1. Boala hemolitică prin incompatibilitate Rh

Înțelegerea, tratamentul și profilaxia bolii hemolitice prin incompatibilitate Rh a avut loc în ultimii 25 de ani reprezentînd un mare succes al neonatologiei. Levine, Landsteiner și Wiener pun în evidență în 1940 factorul Rh, iar Freda, Gorman și Pollack vaccinează mama cu imunoglobulină anti-D în anul 1965.

În sistemul Rh, factorul Rho (D) este cel mai imunogen dintre antigenele eritrocitare și practic responsabil de imunizarea anti-Rh. Acest antigen este prezent numai în eritrocitele umane și este absent în mediul ambiant și la indivizii Rh negativi. Nu există anticorpi naturali anti-Rh. Răspunsul imunologic este produs, obligatoriu, prin expunerea individului Rh negativ la antigenul Rh. Răspunsul imunologic complet constă în răspunsul primar la o expunere inițială la antigen (stimulare sensibilizantă) și un răspuns tardiv, la o a doua stimulare antigenică (stimulare declanșantă). În cadrul stimulării sensibilizante hematiile Rh_+ pătrunse în circulația individului Rh negativ se hemolizează, eliberează antigenul care este captat de celulele macrofage și transmis limfocitelor. Stimularea declanșată va produce, la un organism sensibilizat, transformarea blastică a limfocitelor informate care încep să producă anticorpi. Pentru ca acest răspuns imunologic complet să aibă loc sînt necesare cîteva luni. Acești anticorpi anti-Rh sînt de două tipuri: imunoglobuline G (tipul 7S) și imunoglobuline M (19S). IgG au o moleculă mică care trece cu ușurință prin placentă fiind responsabilă de boala hemolitică a fătului și nou-născutului. Acest tip de anticorpi sînt puși în evidență prin testul Coombs: indirect, cînd se pun în evidență anticorpii din serul unei persoane imunizate și direct cînd evidențiază anticorpii fixați pe hematiile Rh pozitive ale nou-născutului.

Stimularea antigenică la o femeie Rh negativă prespunune pătrunderea obligatorie în organism a eritrocitelor Rh pozitive. Acest lucru se poate face pe 3 căi:

— În timpul vieții fetale prin trecerea de eritrocite Rh pozitive de la mamă sau de la geamăn Rh pozitiv la fătul Rh negativ. Posibilitatea este excepțională și ar explica imunizarea unor femei nuligeste, care nu au primit în antecedente o transfuzie incompatibilă Rh.

— Transfuzie sau hemoterapie cu sînge Rh pozitiv, reprezintă o posibilitate rară în practică. În aceste împrejurări imunizarea este puternică, se face după un contact unic antigenic, cu titru ridicat de anticorpi și într-o proporție de 90% din cazuri.

— Prin microtransfuzie de la un făt Rh pozitiv în sîngele unei gravide Rh negative. Aceasta este cea mai frecventă eventualitate de imunizare și se caracterizează prin faptul că sînt necesare două stimulări antigenice pentru a se produce boala hemolitică a fătului. Cele două stimulări sînt reprezentate de o primă sarcină Rh pozitivă care sensibilizează, și a o doua sarcină Rh + care este prima sarcină afectată. În timpul primei sarcini Rh pozitive

fătul nu este afectat deoarece cantitatea de sînge fetal intrat în circulația maternă, prin stratul sincițial placentar care este permeabil la eritrocite, este insuficientă pentru a declanșa un răspuns antigenic. Acest răspuns poate fi însă inițiat în timpul delivrenței (expulsiei) sau a unui avort (antigenul Rh este prezent pe eritrocitele fetale de la 8 săptămîni de gestație) în care o cantitate relativ mare de sînge fetal pătrunde în circulația maternă (0,03—0,07 ml de sînge ajung pentru a declanșa un răspuns imunologic). În declanșarea reacției primare anti-Rh sînt importante hemoragiile feto-materne care survin în timpul unei intervenții obstetricale, riscul imunizării fiind direct proporțional cu nivelul acestor hemoragii. Imunizarea primară este favorizată de operația cezariană, decolarea manuală de placentă, controlul uterin instrumental, aplicațiile de forceps și amniocenteză.

Femeia gravidă prezintă o reactivitate imunologică particulară la antigenele de origine fetală. Oul care este o semi-alografă, conform legilor imunologice, ar trebui să fie rejectat. Sarcina este totuși păstrată datorită prezenței unei toleranțe imunologice materne; a unor reacții de facilitare. Acest lucru explică de ce reacția imunologică primară nu se produce în timpul primei sarcini incompatibile, ci numai după un interval de cîteva luni de la naștere. Eritrocitele fetale pătrunse în circulația mamei cu ocazia delivrenței, rămîn mult timp în circulația acesteia, pînă cînd reactivitatea imunologică a femeii care a născut, revine la normal. În acest mod riscul de imunizare crește de la 0,1 la 17% din totalul sarcinilor incompatibile. Această protecție imunologică dată de sarcină este valabilă numai dacă organismul matern nu a fost sensibilizat anterior la antigenul Rh pozitiv. Răspunsul secundar, realizat de următoarea sarcină Rh pozitivă este prompt la cantități minime de antigen, creșterea titrului de anticorpi apărînd imediat în plină evoluție a sarcinii.

Dacă femeia Rh negativă a fost anterior sensibilizată (de o sarcină anterioară Rh pozitivă și este gravidă cu o sarcină Rh pozitivă, un răspuns imunologic anamnestic (stimularea declanșantă) poate apărea chiar cînd trec în circulația maternă numai cantități foarte mici de eritrocite fetale. Anticorpii anti-Rh astfel produși, vor trece prin placentă în circulația fetală, unde vor produce hemoliza eritrocitelor.

În populația de tip caucazian, frecvența indivizilor Rh negativi este de 15%. Frecvența cuplurilor incompatibile este de 13%. Dacă tatăl este homozigot Rh pozitiv, 1/2 din feții rezultați din acest cuplu vor fi Rh pozitivi. Numai 17% din femeile Rh negative, purtătoare a unei sarcini Rh pozitive se imunizează anti-Rh, dacă fătul este compatibil cu mama în sistemul ABO. Acest procent scade la 2% dacă există o incompatibilitate feto-maternă în sistemul ABO. În lipsa unei imunoprofilaxii active frecvența bolii hemolitice prin izoimunizare anti-Rh este de 1/200 din totalul nașterilor.

Mai mulți factori pot influența producerea sau severitatea bolii hemolitice prin incompatibilitatea Rh. În cazul dublei incompatibilități Rh și ABO riscul de imunizare este mult scăzut deoarece anticorpii naturali materni, anti-A și anti-B aglutinează și distrug rapid eritrocitele fetale care nu-și mai pot exercita activitatea antigenică Rh. Fenomenul de recunoaștere imunologică explică lipsa de imunizare anti-Rh a femeilor Rh negative născute din mame Rh pozitive. Fenomenul epistazei explică de ce prezența în mo-

zaicul antigenic Rh a factorului C inhibă efectul antigenic al factorului D (Rhl-CDe și Rh_1Rh_2-CDE_1, iar prezența factorului c (RH_0-cDe și Rh_0-cDE) crește puterea antigenică a factorului D. Acest lucru explică de ce 97% din totalul imunizărilor anti-Rh se fac pentru grupul Rh_0 (cDe).

Imunoglobulinele anti-Rh de tip IgG trec prin placentă, se fixează pe eritrocitele Rh pozitive ale fătului care vor fi apoi hemolizate la nivelul splinei. Inițial, anemia secundară acestui proces hemolitic este compensată de eritropoieza hepatică. Acest proces compensator fiind depășit, anemia și hipoxia accentuată determină aspecte clinice în funcție de intensitatea afectării fetale.

2.11.4.2.2. Forme clinice de boală hemolitică prin incompatibilitate Rh

A *Anasarca feto-placentară (Hidrops fetalis).* Anasarca feto-placentară este forma cea mai severă de boală hemolitică, este totdeauna secundară unei izoimunizări anti-Rh și poate determina moartea fătului în uter. Dacă n.n. se naște viu, de obicei un prematur sub 34 de săptămîni, prezintă edeme generalizate, paloare, hepatosplenomegalie și semne de insuficiență cardiacă cu ascită. Anemia este foarte accentuată, sub 7 g% Hb (putînd ajunge chiar la 2 g Hb%). N.n. prezintă, adesea, apnee la naștere. Rata de supraviețuire este foarte mică, chiar, în condițiile intubării traheale, exsanguinotransfuziei imediate și la tratamentului insuficienței cardiace.

B. *Anemia severă la naștere.* Acest grup este reprezentat de n.n. care, conform datelor amniocentezei, sînt afectați moderat intrauterin și se nasc spontan sau prin operație cezariană, după vîrsta de 36 de săptămîni. Nou-născutul prezintă un scor Apgar bun la naștere, dar este palid, cu cifre ale Hb mai mici de 12 g%, este edemațiat moderat, bontul ombilical este gălbui iar valorile bilirubinemiei sînt între 3 și 5 mg/100 ml. Hepatosplenomegalia și peteșiile pot fi prezente. Exsanguinotransfuzia se va efectua, în aceste cazuri, imediat după naștere.

C. *Icterul accentuat cu anemie moderată.* Amniocenteza la acești n.n. prezintă curbe spectrofotometrice de tip 1 și 2, nefiind necesară întreruperea precoce a sarcinii. La naștere n.n. este aparent normal, Hb este mai mare de 12 g%, iar bilirubina din cordon mai mică de 3 mg%. Creșterea rapidă a bilirubinemiei, secundară bolii hemolitice, în primele 24 de ore după naștere reprezintă singura indicație pentru exsanguinotransfuzie.

D. *Diagnosticul și tratamentul bolii hemolitice prin incompatibilitate Rh în perioada prenatală.* Cu ocazia primei vizite medicale a gravidelor se vor efectua la mamă grupul sanguin și Rh. Dacă aceasta este Rh negativ, se vor determina grupul sanguin și Rh patern. Dacă tatăl este Rh pozitiv, riscul de izoimunizare maternă este prezent. Dacă tatăl este Rh pozitiv și heterogrup în cadrul sistemului ABO, fătul Rh pozitiv poate fi incompatibil cu mama sa și în sistemul ABO, atunci riscul de izoimunizare scade la 2%. Determinarea fenotipului Rho patern și deducția genotipului stabilesc dacă acesta este homo- sau heterozigot. În acest mod se poate aprecia șansa fătului de a fi Rh pozitiv, precum și puterea antigenică diferită în funcție de genotipul patern (grupul cDE are putere imunizantă mai mare decît CDe). Dacă tatăl

este homozigot, șansa ca fătul să fie Rh pozitiv este de 50%. Se poate afirma că tatăl este heterozigot dacă unul din copiii precedenți ai cuplului sau unul din părinții tatălui este Rh negativ. In prezența unei incompatibilități posibile se vor face dozări de anticorpi în sîngele matern, inițial la 12 săptămîni de gestație, iar dacă anticorpii sînt absenți se va repeta dozarea între a 28-a și a 34-a săptămînă. Prezența de anticorpi în primele 12 săptămîni de sarcină, la primipare, indică o imunizare prealabilă printr-o transfuzie incompatibilă Rh. Apariția anticorpilor anti-Rh la primipare în lunile mari de sarcină pledează pentru imunizare în cursul sarcinii respective — eventualitatea fiind excepțională. La gravidele imunizate anterior prin sarcini Rh pozitive, dacă anticorpii lipsesc în primele 12 săptămîni și apoi cresc în cursul sarcinii, fătul poate fi afectat. Dacă anticorpii sînt prezenți în primele 12 săptămînii, apoi cresc semnificativ ca titru, afectarea va fi severă. Dacă anticorpii vor fi de tip IgG fătul va fi mai afectat decît în cazul cînd sînt de tip IgM. In practică, corelația dintre titrul de anticorpi și gradul de afectare fetală este aproximativă. Dacă gravida a fost imunizată în cursul unei sarcini anterioare, un titru foarte crescut de anticorpi poate fi prezent chiar dacă fătul este Rh negativ; este vorba de o reacție anamnestică. Dacă titrul de anticorpi anti -Rh este mai mare de 1/32 se va efectua amniocenteza. Prima punctie amniotică se poate face la 24 de săptămîni de gestație și se va repeta apoi la 2 săptămîni interval. Aprecierea afectării intrauterine a fătului se va face prin măsurarea intensității hemolizei fetale prin dozarea bilirubinei din lichidul amniotic (metoda spectrofotometrică).

Curbe spectrofotometrice. Prezența bilirubinei în lichidul amniotic produce o denivelare la 450 mμ. Meconiul și oxihemoglobina au benzi de absorbție apropiate de cea a bilirubinei și pot determina o apreciere eronată a curbelor. După curbele Mayer, traseul 1 și 2 sînt corespunzătoare unei lipse de afectare fetală, tipul 3 reprezintă o afectare moderată, iar tipul 4 o afectare severă.

2.11.4.2.3. Boala hemolitică prin incompatibilitate ABO

Imunizarea se poate produce în urma contactului cu antigenul A sau B, care se găsesc și în afara eritrocitelor fetale. Boala hemolitică se produce în condițiile în care mama de grup 0 are un făt de grup A sau B. Diagnosticul se pune pe baza evidențierii în sîngele matern a anticorpilor imuni anti-A sau anti-B în titru ridicat. La n.n. se vor pune în evidență sensibilizarea eritrocitelor prin eluția anticorpilor fixați la acest nivel. Aceste elemente, se pun rar în evidență. În practică, diagnosticul de boală hemolitică prin incompatibilitate ABO, în prezența unui n.n. cu icter hemolitic neonatal, este un diagnostic de suspiciune. El se pune pe prezența unei incompatibilități sanguine în sistemul ABO între mamă și n.n. și prin eliminarea altor incompatibilități sau altor cauze de hemoliză neonatală. Spre deosebire de boala hemolitică dată de incompatibilitatea Rh, fătul cu boală hemolitică în sistemul ABO nu este niciodată afectat intrauterin și nu prezintă o formă gravă de boală în momentul nașterii. Deci, este inutilă încercarea de depistare prenatală a bolii și nu este necesar un tratament imediat după naștere. Icterul, deși poate apărea precoce, nu este totdeauna intens, majoritatea cazurilor vindecîndu-se fără tratament. Exsanguinotransfuzia se va efectua în funcție de nivelul și ritmul de creștere al bilirubinei. Ea este necesară uneori la prima naștere.

A. *Imunoprofilaxia anti-Rh (D)*. Administrarea de imunoglobuline anti-D unei femei Rh negativ în sîngele căreia s-a produs de curînd un pasaj de eritrocite Rh +, cu ocazia unui avort sau a unei sarcini incompatibile, suprimă apariția răspunsului imunologic activ. Împiedicarea răspunsului imunologic activ se datorește distrugerii eritrocitelor Rh + pătrunse în sîngele matern de către imunoglobulina anti-D. Acest lucru a fost demonstrat de Gorman și colab. în 1965, pe voluntari masculini Rh negativi. Protecția împotriva imunizării a fost de 100%.

Indicații de imunoprofilaxie după J. G. Gorman:

— Toți nou-născuții de sex feminin Rh negativ născuți din mame Rh pozitiv, sau care au avut un geaman Rh pozitiv, vor primi imunoglobulină anti-D, în primele ore după naștere.

— Evitarea injectării sau transfuziei de sînge Rh pozitiv la o femeie Rh negativ.

— Tratamentul imediat cu doze mari de Ig anti-D a oricărei femei Rh negativ, care a primit, accidental, sînge Rh pozitiv.

— Tratamentul cu Ig anti-D a tuturor femeilor Rh negativ după avorturi sau sarcini extrauterine.

— Administrarea unei doze standard de 300 micrograme Ig anti-D, în primele 72 ore după naștere, tuturor mamelor Rh negativ care au dat naștere unui făt Rh pozitiv.

— Detectarea și tratarea cu Ig anti-D a tuturor cazurilor de transfuzie transplacentară feto-maternă *(test Kleihauer)* în cazurile în care mama este Rh negativ și fătul este Rh pozitiv.

Aplicînd această schemă, s-ar putea elimina complet riscul imunizări anti-Rh. Dar, deoarece Ig anti-D se obține cu dificultate, este aplicată în practică o imunoprofilaxie „țintă". Se face vaccinarea numai femeilor cu risc crescut de izoimunizare anti-Rh:

— Mame Rh negativ, neimunizate, care au născut un copil Rh pozitiv compatibil în sistemul ABO.

— Femei Rh negativ la care s-a pus în evidență, prin testul Kleihauer, o microtransfuzie feto-maternă la naștere. Aceste femei vor primi, în primele 72 ore după naștere (preferabil 48 de ore), o doză unică de 250—300 micrograme (μg) imunoglobulină anti-D; în funcție de numărul de eritrocite fetale în sîngele matern, această doză poate fi crescută. În cazul imunizărilor anti-D prin transfuzie accidentală, imunoprofilaxia se face cu doze foarte mari de imunoglobuline anti-D (pînă la 10 000 micrograme). Eșecurile imunoprofilaxiei anti-D sînt excepționale; ele țin de o doză insuficientă de imunoglobuline sau de administrarea tardivă a acestora.

Imunoglobulinele anti-D se pot obține în 2 moduri:

— de la femeile Rh negative sensibilizate în mod natural, întrebuințînd tehnica plasmoferezei (prin care eritrocitele donatorului sînt separate de plasmă și returnate în circulația donatorului);

— de la bărbați Rh negativ care acceptă să fie imunizați cu sînge Rh pozitiv după ce li se explică riscul (redus) de hepatită serică.

B. *Transfuzia intrauterină*. Aplicată pentru prima oară în 1963 de Liley, transfuzia intrauterină are drept scop corectarea anemiei fetale produsă de hemoliza secundară izoimunizării anti-Rh. Folosirea acestei

metode, permite supraviețuirea fătului pînă în momentul unei maturizări pulmonare și extragerii lui prin operație cezariană.

Intervalul în care se administrează tranfuzia intrauterină este între 25 și 35 de săptămîni de gestație. Fătul va fi transfuzat intrauterin atunci cînd nivelul bilirubinei din lichidul amniotic este corespunzător unei curbe spectrofotometrice de tip 3, iar n.n. prezintă teste de imaturitate pulmonară. După reperarea ultrasonică a placentei și a poziției fătului prin radiografie, se punctionează cavitatea abdominală fetală în fosa iliacă dreaptă prin transfixierea peretelui abdominal și uterin al gravidei. Prin acul de puncție, se introduce în cavitatea abdominală fetală, un cateter pe care se va injecta sîngele transfuzat. Se va folosi masă eritrocitară O_r Rh negativ în cantitate de 80—160 ml, în funcție de vîrsta gestațională fetală. Se va repeta transfuzia la un interval de 2—3 săptămîni, pînă în momentul maturării pulmonare fetale. Riscurile tranfuziei intrauterine sînt reprezentate de leziuni la nivelul organelor abdominale fetale și de declanșare prematură a nașterii. În funcție de gradul de afectare imunologică a fătului, rata de supraviețuire după transfuzie intrauterină este de 50—70%. Recent, această manevră oarecum nesigură, a fost înlocuită de exsanguinotransfuzia fetală prin cateterizarea unei artere ombilicale, cu ajutorul endoscopiei, fără histerotomie. Aceste intervenții de chirurgie fetală cu ou deschis, se pot aplica în cazurile grave de imunizare, foarte precoce (între săptămîna a 20-a și a 24-a).

În sarcinile în care se anticipează că moartea fătului poate avea loc *înainte* ca transfuzia intrauterină să poată fi făcută, s-a obținut scăderea considerabilă a concentrației anticorpilor materni prin plasmafereză (Graham-Pole și colab., 1977). Rămîne ca metoda să fie verificată în timp (J. Hutchinson).

C. *Exsanguinotransfuzia* (ET). Exsanguinotranfuzia este metoda de electie în tratamentul formelor grave de boală hemolitică prin imunizare Rh sau ABO. Scopul exsanguinotranfuziei este de a înlocui eritrocitele fetale sensibilizate cu un sînge compatibil, atît cu cel fetal, cît și cu cel matern. În boala hemolitică prin incompatibilitate Rh se va folosi pentru exsanguinotransfuzie sînge Rh negativ izogrup cu sîngele copilului. În incompatibilitatea ABO sîngele folosit pentru ET va fi de grup 0, izo-Rh cu sîngele copilului și lipsit de anticorpi anti-A sau anti-B; sau hematii de grup spălate și resuspendate în plasmă AB. Efectele favorabile ale exsanguinotransfuziei sînt următoarele: corectarea anemiei; reducerea hemolizei prin înlocuirea, în proporție de 85%, a hematiilor fetale cu hematii compatibile cu anticorpii transmiși transplacentari, eliminarea bilirubinei și a anticorpilor circulanți, de origine maternă din organismul fetal.

Sîngele folosit pentru exsanguinotransfuzie se poate recolta pe mai multe tipuri de anticoagulant: Heparină (25 mg/500 ml), ACD (acid-citrat-dextroză), CPD (citrat-fofat-dextroză). Fiecare din aceste metode prezintă următoarele avantaje și dezavantaje: sîngele recoltat pe heparină nu produce acidoză și hipocalcemii (este mai bine tolerat de n.n. prematur); nu poate fi mai vechi de 24 de ore, heparina trebuie neutralizată cu Protaminsulfat (0,4 mg/1 mg de heparină); produce hipoglicemie și eliberează acizi grași nesaturați competitori cu bilirubina în legătura acesteia cu albumina (fapt neconfirmat de cercetările recente).

Sîngele recoltat pe ACD și CPD, nu poate fi mai vechi de 72 de ore și are următoarele efecte secundare nedorite:

— Produce hipocalcemie și hipomagneziemie, nivelul calciului revenind spontan la valorile normale după ET. Dacă hipocalcemia este evidențiată prin dozări biochimice, sau dacă n.n. prezintă o stare de agitație excesivă, se administrează 1-2 ml de calciu gluconic 10% pentru fiecare 100 ml de sînge schimbat. Administrarea calciului sa va face lent și sub supraveghere eletrocardioscopică, deoarece induce bradicardie. După unii autori, administrarea de calciu în timpul ET nu este necesară (fig. 2.29).

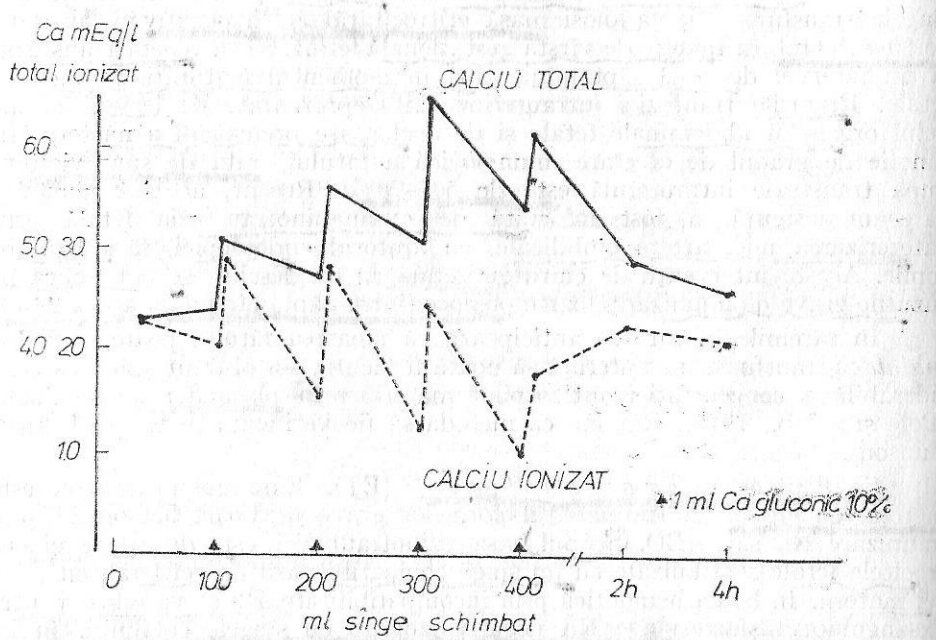


Fig. 2.29. — Efectele administrării de calciu gluconic în timpul exsanguinotransfuziei cu sînge recoltat pe ADC (după Maisels, M. J. și colab.).

— Cantitatea mare de glucoză conținută de acest tip de sînge (300 mg%) produce hiperglicemie în timpul ET și hipoglicemie reactivă în orele după efectuarea ei.

Sîngele are un pH scăzut: ACD = 6,7 iar CPA = 7. La n.n. normoponderali nu este necesară corectarea acestei acidoze deoarece, la nivelul ficatului, citratul este metabolizat în bicarbonat. La prematurul hipoxic citratul poate induce o acidoză accentuată.

În funcție de momentul nașterii, ET poate fi precoce sau tardivă. Indicația de ET precoce este exclusivă pentru formele severe de izoimunizare anti-Rh și are ca scop corectarea rapidă a anemiei. ET precoce este dictată de o anemie mai mare de 12,5 g Hb% (Ht < 45%), bilirubină în cordonul ombilical > 5 mg%, testul Coombs pozitiv la un n.n. rezultat dintr-o sarcină cu izoimunizare mai mare de 1/64 sau la un n.n., cu semne clinice de

boală hemolitică severă. ET tardivă este indicată de nivelul bilirubinemiei, de procentul bilirubinei nelegate de albumină și de tendința de creștere a acesteia (tabelul 2.63).

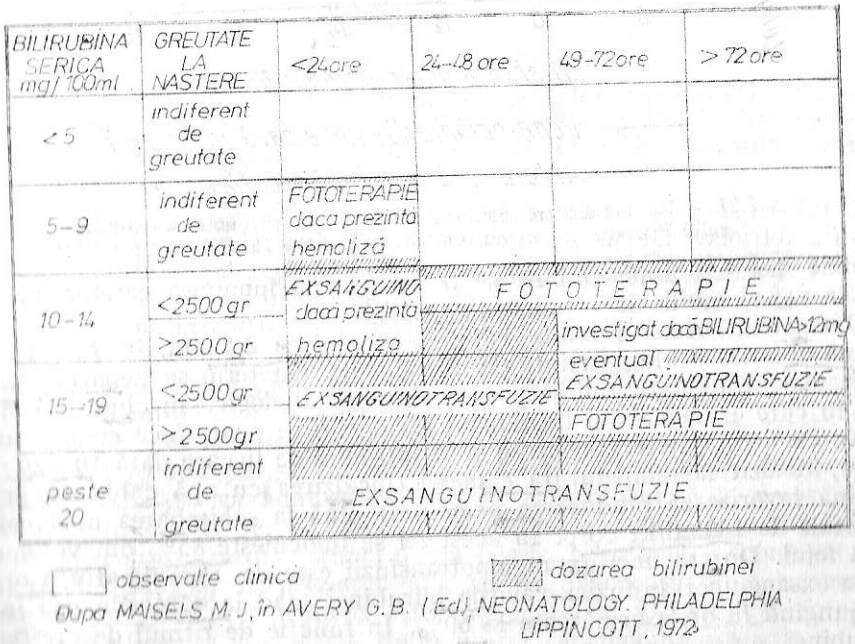
Tabelul 2.63

Nivelul seric al bilirubinei indirecte și indicația exsanguinotransfuziei (după Clohesty)

Greutatea la naștere (g)	Copil normal mg/100 ml	Copil[1] cu patologie asociată, mg/100 ml
1 000 sau mai mic	10	10[2]
1 001—1 250	13	10[2]
1 251—1 500	15	13
1 501—2 000	17	15
2 001—2 500	18	17
peste 2 500	20	18

[1] Copil cu asfixie la naștere, acidoză, hipotermie persistentă, hipoalbuminemie, hemoliză, septicemie, hipoglicemie, acizi grași liberi crescuți, semne clinice de suferință cerebrală.

[2] S-au descris leziunile de icter nuclear la prematurii de 1 000g, chiar atunci cînd cifrele bilirubinemiei au fost sub 10 mg%.



După MAISELS M. J. în AVERY G. B. (Ed), NEONATOLOGY. PHILADELPHIA LIPPINCOTT, 1972

Fig. 2.30. — Schemă de aplicare a exsanguinotransfuziei în funcție de greutatea și vîrsta nou-născutului și valorile bilirubinei în sîngele periferic (după Maisels, M. J.).

Dacă exsanguinotransfuzia este precoce, se va folosi un sînge parțial sau total decantat. În exsanguinotransfuzia tardivă se folosește un sînge nedecantat sau chiar cu hematocrit mai scăzut în acest fel crescînd potențialul de epurare al bilirubinei (fig. 2.30).

Aceste cifre de bilirubină pot fi toxice pentru SNC la valori mult mai scăzute, în funcție de greutatea n.n. și de asocierea hipoxiei, acidozei sau a infecției.

Tehnica exsanguinotransfuziei. De obicei, se cateterizează vena ombilicală cu un cateter al cărui vîrf va fi plasat în vena cavă inferioară. În

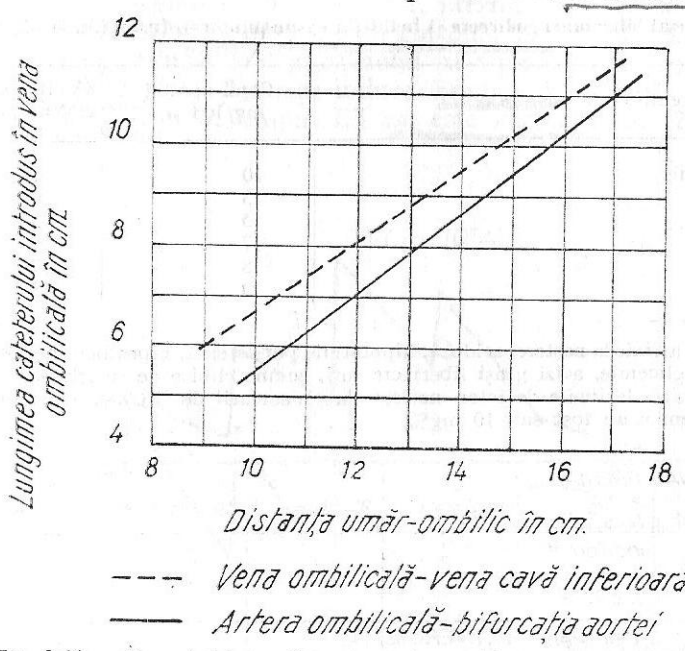


Fig. 2.31. — Raportul între distanța umăr-ombilic și lungimea cateterului introdus în vena ombilicală (după Dunn, P.).

funcție de distanța umăr-ombilic se poate calcula lungimea cateterului introdus în vena ombilicală conform fig. 2.31.

Diametrul cateterului este variabil, între 1 și 2,5 mm, în funcție de greutatea nou-născutului. Înainte de introducere, cateterul se heparinizează. Plasarea exactă a cateterului se poate controla radiologic sau clinic (în momentul în care extragerea și introducerea sîngelui se poate face cu presiune minimă). Pe acest cateter se extrag și se introduc de fiecare dată 10—20 ml de sînge, încălzit la temperatura camerei (încălzirea cu apă caldă sau prin serpentină favorizează producerea hemolizei) pînă la schimbarea unei cantități totale de 180 ml/kg corp. În acest fel se înlocuiește 85% din volumul sanguin fetal. Durata unei exsanguinotransfuzii este de aproximativ o oră. În urma exsanguinotransfuziei, valorile bilirubinei scad la 45% din cea inițială, ajungînd în orele următoare la 60%. În funcție de ritmul de creștere al bilirubinei, exsanguinotransfuzia se poate repeta de 2—3 ori, în special în formele grave de izoimunizare anti-Rh. În condițiile efectuării exsanguinotransfuziei de către o echipă experimentată, rata de mortalitate, secundară acestei proceduri, este de 1%.

Înainte de exsanguinotransfuzie n.n. va fi sedat cu fenobarbital, 10 mg/kg, imobilizat și încălzit. Înainte de exsanguinotransfuzie și după terminarea ei, se vor recolta probe de sînge pentru dozarea bilirubinei, Hb,

Ht și a titrului de anticorpi. În tot timpul efectuării exsanguinotransfuziei, se va monitoriza ECG, PVC, TA, pH, ritmul respirator, calcemia și glicemia. La cele mai mici semne de suferință fetală (geamăt, cianoză, agitație, modi-

Tabelul 2.64

Complicațiile exsanguinotransfuziei

Vasculare	embolie gazoasă sau trombus
	tromboză
Cardiace	aritmie
	încărcare prin hipervolemie
	stop cardiac
Metabolice	hiperkaliemie
	hipernatremie
	hipocalcemie
	acidoză
Coagulare	trombocitopenie
	tulburări secundare heparinei
Infecție	septicemie
	hepatită
Diverse	enterocolită ulcero-necrotică
	hipotermie
	hipoglicemie

ficarea tonusului), precum și a modificării parametrilor paraclinici, se va întrerupe exsanguinotransfuzia și se va face corecția acestora. Nerespectarea acestei indicații poate duce la moartea n.n. chiar în condițiile unei reanimări prompte și calificate (tabelul 2.64).

D) *Fototerapia.* Expunerea nou-născutului icteric la o sursă de lumină albă (fluorescentă) sau albastră determină scăderea valorilor bilirubinei serice. Fototerapia reprezintă metoda cea mai frecvent folosită în tratamentul icterelor de intensitate medie. În prezența unei surse de lumină cu lungimea de undă între 450 μm și 460 μm, bilirubina neconjugată se transformă, la nivelul tegumentelor, printr-un proces de oxidare, în produși de degradare hidrosolubili, netoxici pentru SNC. Deși fototerapia este frecvent folosită în tratamentul icterelor la nou-născut, nu au fost stabilite criterii precise pentru aplicarea ei. Este necesar ca orice icter, înainte de a se aplica tratamentul prin fototerapie să fie investigat în scopul stabilirii diagnosticului etiologic. Nu se va administra fototerapia profilactică la nou-născutul care nu este icteric. Se vor trata prin fototerapie icterele prematurilor sau icterele hemolitice medii, atunci cînd cifrele bilirubinei neconjugate ating valori de 10 mg%. În prezența unei hemolize accentuate, și atunci cînd ritmul de creștere al bilirubinei este mai mare de 0,5 mg/oră, fototerapia nu este eficientă. În aceste împrejurări, exsanguinotransfuzia este singurul tratament indicat. În boala hemolitică fototerapia poate fi folosită ca o metodă ajutătoare, după exsanguinotransfuzie, în acest mod reușind uneori, să se scadă numărul acestora. Ritmul de fotodecompoziție al bilirubinei neconjugate este proporțional cu suprafața tegumentelor expusă și cu energia radiantă primită de acestea. Este indicată „panfototerapia" (expunerea concomitentă a tegumentelor atît pe partea ventrală cît și pe cea dorsală). Deși tuburile fluorescente cu lumină albă, au un spectru mai

larg al lungimii de undă (între 380 μm și 700 μm) ele sînt preferate celor cu lumină albastră care emit o radiație mai apropiată de vîrful de absorbție al bilirubinei (între 425 și 475 μm), deoarece, la lumina acestora din urmă nu poate fi observată cianoza. Indiferent de tubul folosit, energia radiantă care ajunge la nivelul tegumentelor va trebui să fie între 4 și 15 μ watti/cm². Tuburile lămpilor de fototerapie se vor schimba la un interval de 1—2 luni (1 000—2 000 ore de funcționare) pentru a furniza o energie radiantă constantă. Timpul de expunere la fototerapie va fi de 12 ore, dacă este necesar repetîndu-se expunerea după o pauză de cîteva ore. În acest mod, se vor împiedica pierderile excesive de lichide. În timpul expunerii la fototerapie se vor proteja ochii și organele genitale prin pansamente ocluzive. Greutatea, temperatura nou-născutului și valorile bilirubinei serice se vor monitoriza cel puțin, la 12 ore. Se vor administra lichide *per os* sau parenteral în scopul evitării pierderilor excesive de apă. În timpul primelor 24 de ore de fototerapie se produce o staționare sau o scădere ușoară a nivelului bilirubinemiei. Creșterea în continuare a acestui nivel denotă prezența unui proces hemolitic.

Efectele secundare ale fototerapiei sînt reprezentate de pierderile excesive de lichide favorizate de vasodilatație și de scaunele diareice abundente determinate de produșii de fotodecompoziție ai bilirubinei care se elimină prin bilă în intestin. Nou-născutul este adesea hipoton și adinamic, semne clinice determinate de creșterea amoniemiei.

Deși nu au fost puse în evidență efectele secundare toxice ale fototerapiei la nou-născut, studiile experimentale sugerează posibilitatea existenței acestora (schimbarea ritmului biologic, a ritmului de creștere, tulburări în funcționarea gonadelor). De aceea, se recomandă anumite rezerve față de această metodă.

Fototerapia a redus evident numărul de exsanguinotransfuzii la nou-născuții cu icter accentuat produs de boala hemolitică ușoară sau medie. În unele din aceste cazuri, hemoliza continuă însă, după externarea nou-născutului; examene hematologice repetate și eventuale transfuzii corective fiind, adesea, necesare.

E. *Alte tratamente, aplicate în hiperbilirubinemia neonatală.* a) *Fenobarbitalul.* Deși s-a demonstrat că fenobarbitalul administrat mamei sau la nou-născut, în doze de 5—8 mg/kg/24 ore, stimulează la nivelul microzomilor enzimele care participă la conjugarea bilirubinei indirecte, nu se recomandă utilizarea lui de rutină pentru prevenirea și pentru tratamentul hiperbilirubinei neonatale. El are o perioadă de latență lungă pînă în momentul declanșării acestui efect stimulator (3—7 zile), iar letargia și dificultățile secundare de alimentație împiedică punerea diagnosticului precoce al unei eventuale stări patologice neonatale. Administrarea fenobarbitalului în timpul fototerapiei nu reprezintă nici un avantaj. El este indicat în tratamentul icterului Crigler-Najjar tip Arias II și în sindromul de bilă groasă. S-a arătat că scăderea nivelului bilirubinei serice poate fi obținute la nou-născut, cînd mamele lor primeau zilnic fenobarbital din a 32-a săptămînă de sarcină.

După J. Hutchinson, fenobarbitalul pare de valoare redusă cînd este administrat nou-născuților *per os* sau dacă tratamentul e început după apariția icterului; în schimb nivelul hiperbilirubinemiei este semnificativ redus,

la prematuri, cînd fenobarbitalul se dă în doză de 8 mg/kg/zi în două prize pe zi, *intramuscular de la naștere*. Dacă fenobarbitalul este ineficace, se recomandă fototerapia.

2.11.4.2.5. Alte cauze (mai rare) de icter neonatal

A. *Icter cu bilirubină neconjugată.* a) *Extravazarea de sînge* (cefalhematom, hemoragie intracraniană) urmată de descompunerea și resorbția sa, poate duce la nivele înalte de bilirubină circulantă, care să necesite exsanguinotransfuzie. Debutul icterului este de obicei după 48 de ore de la naștere.

b) *Policitemia* duce la icter cu debut de asemenea după primele 48 ore de viață. Nou-născutul este pletoric, ceea ce poate masca culoarea icterică; hematocritul (venos) este peste 70%. Policitemia se poate întîlni în transfuzie maternofetală sau de la un geamăn la altul, întîrzierea pensării cordonului nou-născutului mic pentru dată (ca urmare a hipoxiei cronice intrauterine), nou-născutul din mamă diabetică, tirotoxicoza neonatală etc.

c) *Creșterea circulației enterohepatice* se întîlnește în orice boală asociată cu staza intestinală (inclusiv obstrucția congenitală, ileusul paralitic). Se presupune că în asemenea împrejurări, bilirubina conjugată ce ajunge în lumenul intestinal are șanse mai mari de a fi hidrolizată de beta-glicuronidază, ceea ce duce la creșterea resorbției de bilirubină neconjugată. În plus, obstrucția congenitală (mai ales cea înaltă) împiedică colonizarea bacteriană a intestinului, care „stabilizează" bilirubina directă din intestin sub formă de urobilinogen. Circulația enterohepatică crescută nu produce icter sever, ci agravează icterul ce rezultă din orice altă cauză (M. L. Chiswick).

d) *Hipotiroidismul congenital* produce ictere cu bilirubină ce persistă mai mult de 10 zile. Icterul nu este, de obicei, prea grav pentru a necesita exsanguinotransfuzie. Uneori sînt și alte semne de hipotiroidism (facies, letargie și constipație). În lipsa acestor semne, diagnosticul nu poate fi pus decît pe teste de laborator ale funcției tiroidiene (TSH, T_4 și colesterol). Nu se știe dacă defectul primar constă în captarea bilirubinei de către hepatocit sau în conjugare.

e) *Boli ereditare de metabolism.* (*Vezi Pediatrie*, vol. 3, pag. 515—887). Galactozemia (vezi vol. 3, pag. 674) și unele erori congenitale de metabolism ale aminoacizilor [tirozinaza (vezi vol. 3, pag. 621, hipermetioninemia (vezi vol. 3, pag. 423)] sînt asociate la început cu nivele crescute de bilirubină în sînge (fie prin tulburarea captării bilirubinei de către hepatocit, fie prin conjugarea deficitară, fie prin ambele mecanisme). După prima săptămînă de viață, lezarea ficatului și tulburarea transportului bilirubinei conjugate (BD) duce la acumulare de BD în sînge. În galactozemie, există în plus vărsături, oprirea creșterii în greutate, hepatomegalie, manifestări hemoragice și dezvoltarea cataractei. Icterul din anomaliile congenitale ale metabolismului aminoacizilor este asociat cu stare gravă, vărsăturile, deshidratarea, acidoza și hipoglicemia putînd trece pe primul plan. Pentru diagnosticul galactozemiei este sugestivă prezența substanțelor reducătoare în urină (Clinitest pozitiv), substanțe care nu sînt reprezentate, însă, de glucoză (Clinistix negativ) ci de galactoză.

f) *Sindromul Criggler-Najjar* se transmite ereditar-autosomal recesiv, și este datorit unei deficiențe de glucuronil-transferază. În formele severe nivelele B.I. pot atinge cifre înalte ce reprezintă risc de icter nuclear. Diagnosticul este sugerat de prezența unui nivel înalt de B.I. care nu este explicat prin hemoliză (hematocritul este normal). Există sindromul Criggler-Najjar tip Arias I, în care există absența totală de glucuronil-transferază, foarte rar și tip Arias II, cu transmitere autosomal dominantă, datorat deficitului parțial de glucuronil-transferază, cu evoluție favorabilă în urma tratamentului cu fenobarbital (vezi vol. 2, pag. 619).

g) *Cauze medicamentoase. Vitamina K* administrată în doze mari poate produce hemoliză (în special la prematuri) și icter (nu numai la nou-născuții cu deficit de G—6—PD). Se recomandă numai vitamina K_1 (fitomenadion) în doze de 1—5 mg/zi.

Sulfamidele nu se întrebuințează la nou-născuți din cauză că deplasează bilirubina din legăturile cu albumina, crescînd riscul de icter nuclear.

De asemenea, administrarea de *novobiocină* interferează cu glucuronil-transferaza crescînd riscul de icter nuclear. S-a observat icter prelungit la sugarii cu *stenoză pilorică*. S-a sugerat o tulburare în metabolismul hidrocarbonatelor, care duce la o producere insuficientă de UDPGA. Icterul dispare după tratament chirurgical al stenozei de pilor.

Deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (vezi vol. 7, hematologie).

Sferocitoza congenitală (vezi hematologie).

B. *Icter cu bilirubină conjugată.* Icterul obstructiv, în care BD crește peste 2 mg%, apare de obicei după perioada neonatală, dar poate fi prezent din săptămîna a 3-a.

Este foarte greu de deosebit de hepatita neonatală.

— *Atrezia biliară intrahepatică* (vezi vol. 2, pag. 605) ar fi (după unii autori) stadiul final al unei hepatite infecțioase intrauterine (vezi vol. 4, pag. 398 și pag. 400).

— În *cazul chistului de coledoc* se poate simți o formațiune solidă în hipocondrul drept (vezi vol. 2, pag. 601—604 și pag. 622).

— *Mucoviscidoza* este o altă cauză de icter obstructiv (vezi vol. 2, pag. 624).

— *Deficitul de alfa$_1$-antitripsină* în ser se asociază cu boală pulmonară cronică la adolescent și adult.

La nou-născut, boala se asociază cu icter obstructiv (prin hepatită). Legătura bolii hepatice cu boala pulmonară nu este cunoscută.

C. *Icter cu bilirubină mixtă.* a) *Septicemia neonatală* (vezi cap. Infecții neonatale, punctul 2.11.7.6.8).

b) *Hepatita neonatală* (cu hepatosplenomegalie, anemie și purpură, în afară de icter). Cauze specifice infecțioase (TORCH sindrom), luesul congenital (vezi vol. 4, pag. 830—840, 844, 853—855).

Reprezintă răspunsul ficatului nou-născutului la o varietate de agenți nocivi infecțioși sau de altă natură (de exemplu deficitul de alfa-1-antitripsină). Vezi vol. 2, pag. 561—563.

2.11.4.3. ÎNGRIJIREA GENERALĂ A NOU-NĂSCUTULUI ICTERIC

Toți nou-născuții cu icter vor fi menținuți în condiții de termoneutralitate. Hipotermia determină creșterea acizilor grași neesterificați, liberi, care dislocă bilirubina din legătura ei cu albumina. Administrarea precoce a alimentației și, în unele condiții, administrarea parenterală de glucoză 10%, prin combaterea hipoglicemiei, scad de asemenea, nivelul acizilor grași neesterificați (și icterul). Deși, din punct de vedere teoretic, administrarea de albumină umană ar crește capacitatea de legare a bilirubinei, nu s-a demonstrat efectul favorabil al acestui tratament în scăderea incidenței sechelelor după icter nuclear.

2.11.4.4. ICTERUL FIZIOLOGIC

Majoritatea nou-născuților prezintă în prima săptămînă de viață valori ale bilirubinei peste 2 mg%. La nou-născutul normoponderal, nivelul maxim este atins în ziua a 3-a de viață, urmînd ca apoi să scadă treptat. Se consideră în limite fiziologice valori ale bilirubinemiei pînă la 12 mg%. La prematur, valorile medii maxime ale bilirubinei, atins în ziua a 5-a de viață, poate ajunge la 10—12 mg%, se consideră icter fiziologic pînă la valori de 15 mg% și poate dura 10—15 zile. Valoarea bilirubinemiei scade sub 2 mg% după 15—30 de zile. Această hiperbilirubinemie considerată normală în perioada neonatală, reprezintă „icterul fiziologic" al nou-născutului. La producerea icterului fiziologic al nou-născutului contribuie mai mulți factori care interesează fiecare etapă din metabolismul bilirubinei:

— Producția crescută de bilirubină, care ajunge la nou-născut la 6—8 mg/kg/24 ore, reprezentînd de 2,5 ori valorile adultului. Această creștere a cantității de bilirubină se datorește hematocritului crescut, scăderii duratei de viață a eritrocitelor și creșterii resorbției bilirubinei din intestin.

— Scăderea capacității de captare a bilirubinei serice de către celulele hepatice prin valori mai mici ale proteinelor Y și Z sau prin blocarea lor cu alți anioni;

— Dificultățile în conjugarea și excreția bilirubinei. S-a demonstrat că scăderea bilirubin-UDP-glicuroniltransferazei nu reprezintă factorul principal în producerea icterului fiziologic; valorile acestei enzime fiind apropiate de cele ale adultului. Deficitul enzimatic este la nivelul UDPG — dehidrogenazei, care catalizează reacția ce furnizează acidul glicuronic necesar conjugării.

Factorii care contribuie la icterul fiziologic la nou-născut (după M. L. Chiswick):

— Scăderea vieții eritrocitelor (90 zile).

— Catabolismul pigmentului ce nu provine din hemoglobine este substanțial, contribuind cu 15—20% din cantitatea de bilirubină neconjugată.

— Perfuzie hepatică redusă (canalul venos Arantius este încă deschis).

— Captarea redusă a bilirubinei de către hepatocrit.

— Deficiența tranzitorie a enzimelor implicate în conjugarea bilirubinei (în special la prematuri).

— Circulația enterohepatică a bilirubinei (colonizare bacteriană redusă, rata de transformare a bilirubinei în urobilinogen este redusă, cantitatea mare de bilirubină directă „ne-apărată" de acțiunea beta-glicuronidazei intestinale, care transformă (hidrolizează) bilirubina din forma directă în cea indirectă (ultima fiind resorbită în circulație).

Alimentația precoce a nou-născutului favorizează scăderea nivelului bilirubinemiei prin creșterea motilității intestinale și prin colonizarea bacteriană precoce a acestuia, scăzînd rata de resorbție a pigmentului.

În următoarele împrejurări, icterul nu trebuie acceptat în nici un caz ca fiziologic și se vor face investigații pentru elucidarea cauzei sale (M. L. Chiswick):

— nou-născutul nu are o stare bună;
— icterul vizibil este prezent în primele 24 de ore de viață;
— icterul persistă peste 10 zile de viață;
— reapariția icterului după o ameliorare inițială;
— nivelul bilirubinei totale > 12 mg% sau a fracției conjugate > 2mg%.

2.11.4.5. HIPERBILIRUBINEMIA PRIN INHIBITORI DIN LAPTELE MATERN

Valorile bilirubinemiei sînt mai crescute la nou-născuții alimentați natural decît la cei alimentați artificial. La unii din nou-născuții alimentați la sîn aceste valori ajung la 15—25 mg/100 ml în ziua a 10-a de viață. Această creștere a bilirubinei nu este însoțită de hemoliză sau de boli hepatice și poate persista mai multe săptămîni. Dacă alăptarea este întreruptă și nou-născutul este alimentat cu biberonul, bilirubina scade. Acest tip de icter s-ar putea datori prezenței în laptele matern, în primele zile după naștere, a unor factori inhibitori ai conjugării bilirubinei. Aceștia ar fi reprezentați de hormoni steroizi (3 alfa-20 beta-pregnandiol), iar la 3% din femeile care alăptează s-au pus în evidență în lapte cantități crescute de acizi grași neesterificați.

Unii autori neagă prezența acestor inhibitori și pun apariția acestui icter pe seama unei subalimentații a nou-născutului (alimentat natural în primele zile după naștere) sau pe seama unei peristaltici reduse (la copilul alimentat la sîn), care duce la creșterea circulației enterohepatice.

2.11.4.6. SINDROMUL LUCEY-DRISCOLL

Unele femei au în ser cantități crescute de steroizi progestativi care pot avea un efect inhibitor asupra conjugării bilirubinei la nou-născut. Sindromul se mai numește hiperbilirubinemie neonatală tranzitorie.

2.11.5. SÎNGELE ȘI COAGULAREA

2.11.5.1. ANEMIA

Valoarea hemoglobinei la nou-născut prezintă modificări fiziologice în funcție de greutatea la naștere și de vîrsta gestației (vezi nou-născutul normal). Se consideră că este vorba de anemie cînd hemoglobina scade sub următoarele valori: 0—48 ore: Hb < 16 g%; 49 ore—7 zile Hb < 14,5 g%; după prima săptămînă de viață Hb < 10 g%. Valorile de mai sus sînt determinate din sîngele capilar al nou-născutului mai mare de 34 săptămîni de gestație (vezi tabelele 2.7, 2.8 și 2.9, pag. 183—184).

A. *Diagnostic.* Înainte de administrarea unei transfuzii, pentru a nu pierde diagnosticul etiologic al unei anemii se vor recolta probe de sînge (simplu și pe citrat) în scopul evidențierii unor eventuale boli hemoragice ale nou-născutului, infecții congenitale, hemoglobinopatii, defecte enzimatice eritrocitare etc. În frecvente cazuri, după efectuarea unei transfuzii sau a unei exsanguinotransfuzii, diagnosticul etiologic al unei anemii nu se mai poate stabili decît în perioada de sugar (tabelele 2.65 și 2.66).

Tabelul 2.65

Etiologia anemiei la nou-născut

1. *Sîngerări prenatale ocult e:*	transfuzie feto-maternă; transfuzie feto-fetală (în sarcini gemelare); traumatism prin amniocenteză; versiunea externă a fătului.
2. *Anemie fetală de cauză obstetricală:*	hematoame de placentă, inserție velamentoasă, ruperea vaselor aberante, placentă multilobată cu vase comunicante, incizia placentei în timpul operației cezariene, placenta praevia, dezlipire de placentă; hemoragia intracraniană, cefalhematomul, bosa sanguină hemoragie retroperitoneală și intraabdominală (hematom subcapsular hepatic, ruptură de splină).
3. *Hemoragii digestive:*	sindrom hemoragic al nou-născutului, ulcer, enterocolită, cateterizarea vaselor ombilicale;
4. *Sîngerare la nivelul cordonului ombilical*	ruptura cordonului ombilical (varice, anevrisme, hematoame); delivrență precipitată;
5. *Recoltarea și neinlocuirea* unor cantități mari de sînge (pentru efectuarea examenelor de laborator).	
6. *Anemia hemolitică.*	

Tabelul 2.66

Diagnosticul diferențial al anemiei la nou-născut

Examen de laborator *	Diagnosticul probabil
Hb, reticulocite, bilirubina normală, Coombs negativ	anemia fiziologică a prematurului anemia hipoblastică congenitală
Hb, reticulocite normale sau crescute, bilirubină normală, Coombs negativ, cu hematii normocrome, normocite	hemoragia acută
Hematii hipocrome microcite	hemoragie cronică feto-maternă
Hb, reticulocite, bilirubina, Coombs pozitiv	boală hemolitică prin izoimunizare ABO, sau Rh, boli imune materne sau secundare drogurilor
Hb, reticulocite, bilirubina, Coombs, negativ, cu	
sferocite	sferocitoză congenitală
eliptocite	eliptocitoză congenitală
microcite-hipocrome	alfa-talasemie, gama-talasemie
eritrocite cu spice	deficit de piruvat kinază
fragmente de eritrocite	CDI sindrom hemolitic-uremic
eritrocite tăiate	deficit de G-6PD
normocite-normocrome	infecții, cefalhematom

* Frotiul de sînge periferic arată în multe din afecțiunile enumerate în tabel — un număr crescut de eritroblaști și normoblaști.

În cazul unei anemii la n.n. se vor efectua următoarele explorări paraclinice: Hb, Ht, nr. eritrocite, frotiu de sînge, nr. reticulocite, grup de sînge și Rh, test Coombs, bilirubinemie, test Apt, test Kleihauer.

Evidența chimică directă a hemoragiei transplacentare se poate obține (cînd hemoragia feto-maternă a fost suficient de mare) prin creșterea nivelului de Hb F în sîngele mamei, peste nivelul normal de 2% de la adult (testul Singer — 1951).

Testul de eluție acidă Kleihauer (1957) se bazează pe faptul că eritrocitele fetale pătrunse în circulația maternă sînt rezistente la alcali și la acizi, spre deosebire de eritrocitele materne care apar (după tratare cu alcali sau acizi) ca niște „fantome".

Frotiul de sînge, fixat cu methanol este tratat cu un tampon acid, la pH 3,3 timp de 5', la temperatura de 37°C, după care este colorat. Eritrocitele ce conțin Hb A apar decolorate (Hb A a fost denaturată și eluată), cele ce conțin Hb F rezistă la liza prin soluția tampon și se colorează cu coloranții hemoglobinei. Prin această tehnică este posibil să se detecteze hemoragii feto-materne foarte mici (0,2 ml sînge; doză care este imunizantă în incompatibilitatea Rh).

Testul Kleihauer este rapid și mai sensibil ca testul Singer, pentru că pune în evidență și eritrocitele cu un conținut mic de Hb F.

Aspectul clinic. Hemoragia acută se însoțește de: paloare, tahipnee (sau *gasping*), bradicardie, puls slab sau nepalpabil, TA scăzută, PVC scăzută, șoc fără hepatomegalie, copil mort prin hemoragie intrauterină. În *hemoragia cronică:* paloare, adinamie, uneori insuficiență cardiacă cu hepatomegalie, hipocromie, microcitoză. În caz de *hemoragie internă* anemia apare în prima zi după naștere cu scăderea treptată a hemoglobinei și instalarea rapidă a șocului (ruptura de ficat).

B. *Tratamentul.* Depinde de gradul de anemie și de gravitatea sîngerării:

— Șocul; vezi punctul 2.11.5.2.

— Anemia moderată fără semne clinice; transfuzia nu este necesară; se va administra Fe după 6 săptămîni de viață.

— Anemia iatrogenă prin repetări frecvente de probe de sînge, se va corecta (mai ales la sugarul cu membrană hialină) atunci cînd Hb scade sub 16 g% și Ht este mai mic de 45%. Administrarea a 3 ml de masă eritrocitară (sau 6 ml de sînge integral)/kg, crește concentrația de Hb a copilului cu 1 g%. Deficit de Hb (g%) × 3 (ml) × greutatea copilului (kg) = ml masă eritrociatră necesară. Se vor administra o dată numai 10 ml masă eritrocitară/kg; dacă este nevoie se va repeta transfuzia.

2.11.5.2. ȘOCUL HIPOVOLEMIC

Etiologia: hemoragia acută în perioada perinatală.

Clinic. Hemoragia la nou-născut este totdeauna o urgență! Se manifestă prin paloare, tahipnee, cianoză, respirație neregulată, acidoză metabolică, bradicardie, sau tahicardie, PVC scăzută inițial, prin centralizarea circulației anemia poate fi puțin importantă, dar devine evidentă ulterior. Se va monitoriza: Hb, Ht, T.A., PVC, ritmul respirator, ritmul cardiac, Astrup.

Tratament: 1) O_2; 2) *înlocuirea volumului sanguin:* transfuzarea rapidă, în 2 — 5 minute a unei cantități de 20 ml din (în ordinea preferinței): a) sînge universal (eritrocite O_I Rh negativ resuspendate în plasmă AB_{IV}); b) plasmă; c) albumină umană 5%; d) dextran 70. *3) Bradicardia* (sub 50/min.): orciprenalină 0,1 mg (0,2 ml)/doză i. v. sau dacă este necesar, intracardiac; *4) Reînlocuirea volumului sanguin în funcție de valoarea Hb* și Ht, în concordanță cu grupul sanguin, testul Coombs (se va căuta totdeauna o eventuală izoimunizare prin incompatibilitate sanguină), după formula citată mai sus; 5) *Corectarea acidozei* (Na HCO_3 4,2%, 6 ml/kg i. v.)

2.11.5.3. POLICITEMIA – SINDROMUL DE HIPERCONCENTRAȚIE SANGUINĂ

Definiție: Se consideră policitemie la n. n. cînd: hematocritul este peste 65% și concentrația hemoglobinei depășește 22 g%. Dozările se fac în sîngele venos și valorile fiind valabile pentru prima săptămînă de viață.

Tabelul 2.67

Cauzele policitemiei la nou-născut

A. *Hipertransfuzia placentară*
1) Întîrzierea în pensarea cordonului ombilical
   a) cînd cordonul se pensează imediat după expulzie, volumul sîngelui fetal este de 83,4 ml/kg
   b) cînd cordonul este pensat la 2 minute după expulzie volumul sanguin fetal este de 93 ml/kg
2) Ținerea nou-născutului pe un plan mai jos decît mama imediat după naștere
3) Transfuzie materno-fetală sau feto-fetală în cazul unei sarcini gemelare

B. *Insuficiență placentară (eritropoieză fetală crescută)*
1) Nou-născut cu distrofie intrauterină
2) Nou-născut rezultat din mamă cu toxemie gravidică
3) Nou-născut postmatur

C. *Alte cauze*
1) Nou-născut rezultat din mamă diabetică
2) Hiperplazie congenitală de suprarenală, sindromul Beckwith, boala Down, tireotoxicoză neonatală, trisomia D

În condițiile unui hematocrit mai mare de 65% se produce o creștere considerabilă a vîscozității sanguine, urmată de scăderea irigării și oxigenării țesuturilor și de tendință la microtromboze. La rîndul lor hipoxia și acidoza cresc vîscozitatea sanguină (tabelul 2.67).

Simptomatologie clinică. Majoritatea cazurilor sînt asimptomatice. În funcție de teritoriul afectat de hipoxie și trombozele secundare hipervîscozității sanguine, se pot întîlni următoarele semne clinice: detresă respiratorie, insuficiență cardiacă congestivă, cianoză prin nesaturarea completă a hemoglobinei, semne de suferință din partea S.N.C. (convulsii, letargie sau iritabilitate), tromboza venei renale, hipoglicemie, icter prin cantitate crescută de bilirubina secundară hemolizei (pericol de icter nuclear).

Modificări paraclinice: hiperbilirubinemie, hipocalcemie, hipoglicemie, trombocitopenie, acidoză, hipoxie.

Tratamentul constă în: combaterea (prin metode nespecifice) a hipoglicemiei, hipocalcemiei și al hiperbilirubinemiei. Tratamentul specific se face numai atunci cînd simptomele clinice apar (în general, la un hematocrit de 70%). Acest tratament constă în efectuarea unei exanguinotransfuzii cu plasmă proaspătă (de același grup cu n. n.), sau cu albumină umană 5%. Scopul acestui tratament este de a scădea hematocritul la 60%.

$$\text{Cantitatea de plasmă în ml folosită} = \frac{\text{Vol. sanguin} \times (\text{Ht actual} - \text{Ht dorit})}{\text{Ht actual}}$$

Volumul sanguin al nou-născutului este de 85 — 100 ml/kg.

Normalizarea hematocritului și a vîscozității sanguine determină regresiunea simptomelor într-un interval de la 8 ore la 3 zile. Administrarea de lichide perfuzate nu are nici un efect, atît clinic, cît și asupra vîscozității sanguine.

2.11.5.4. TULBURĂRILE DE COAGULARE ȘI BOLILE HEMORAGICE

Diferite tipuri de hemoragii apar la n. n. cu o frecvență de 3%; dintre acestea 1/3 sînt determinate de tulburări de coagulare. Unii factori ai coagulării sînt prezenți în cantitate suficientă în sîngele cordonului ombilical pe cînd alții, sînt deficitari (tabelul 2.11, pag. 185).

În evaluarea unei hemoragii la n. n. se va ține seama de următorii factori antecedenți: *pedigree*-ul familial sau tendința la sîngerare, defecte ereditare cunoscute, boli materne în timpul sarcinii, administrarea de droguri la mamă sau n. n. și dacă acesta a primit vit. K după naștere. Din punct de vedere clinic se pot întîlni următoarele 3 aspecte: a) N. n. cu stare generală proastă: acidoză, hipoxie, hipotermie, septicemie = probabil CDI; b) N. n. cu o afectare hepatică: hepatomegalie, transaminaze crescute, bilirubina directă crescută = deficit de factori de coagulare; c) N. n. cu stare generală bună = deficit de vit. K, coagulopatii congenitale, trombocitopenie sau trombocitopatie (tabelul 2.68).

Tabelul 2. 8

Diagnosticul diferențial al sîngerării la nou-născut (după Glader)

Aspect clinic	Semne de laborator			Diagnosticul probabil
	Trombocite	PT	PTT	
„Afectat"	↓	↑	↑	CDI
	↓	N	N	consum de trombocite (infecție, enterocolită necrotică, tromboză venă renală);
	N	↑	↑	boală hepatică
	N	N	↑	patologie vasculară (hipoxie, prematuritate, acidoză, hiperosmolaritate)
„Aspect sănătos"	↓	N	N	trombocitopenie imună, infecții subclinice, tromboze, hipoplazie medulară (rare)
	N	↑	↑	boala hemoragică a nou-născutului (ficit de vit. K)
	N	N	↑	deficit congenital de factori ai coagulării
	N	N	N	sîngerarea este determinată de factori locali (traumatisme, om lii anatomice), anomalii calitative ale trombocitelor (rare), deficit de factor XIII (rar)

PT = timp de protombină
PTT = timp parțial de tromboplastină

2.11.5.4.1. Coagulopatii congenitale

Factorii de coagulare nu trec prin placentă. Deși defectele congenitale de coagulare se manifestă rar la nou-născut, ele pot fi diagnosticate în această perioadă. Aceste afecțiuni se pot manifesta clinic prin: sîngerări după puncții venoase sau arteriale, sîngerări ale cordonului ombilical, hemoragie cerebrală, hematoame intramusculare (excepțional hemartroză) (tabelul 2.69).

Tabelul 2.69

Coagulopatii congenitale

Sex-linkat recesive

Hemofilia A
Hemofilia B

Autosomal dominante

Deficit de factor XI
Boala von Willebrand

Autosomal recesive

Deficit de protrombină
Deficit de factori V (proaccelerină)
Deficit de factor VII (proconvertină)
Deficit de factor X
Deficit de factor XII
Deficit de factor XIII
Afibrinogenemia congenitală

2.11.5.4.2. Coagulopatii dobîndite

Scăderea potențialului de coagulare a sîngelui se poate datori unei produceri insuficiente a factorilor de coagulare sau unui consum crescut al acestora (fig. 2.32).

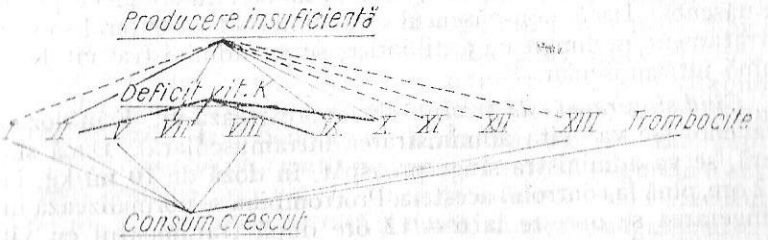


Fig. 2.32. — Insuficiența factorilor de coagulare prin deficit de producere sau prin consum crescut.

I. **Boala hemoragică a nou-născutului** (*deficitul de vitamină K*). Această formă de sîngerare a nou-născutului se întîlnește cel mai frecvent în clinică; frecvența ei fiind de 1 caz la 200 nou-născuți (care nu au primit profilactic vit. K). Sîngerarea se datorește deficienței tranzitorii a factorilor vit. K — dependenți (II, VII, IX și X) care poate fi mai accentuată în următoarele împrejurări: prematurul care primește alimentație parenterală totală și nou-

născuții care au primit tratament cu antibiotice un interval mai lung de 2 săptămîni sau cei care nu au primit profilactic vit. K. Unii n. n. rezultați din mame care au primit tratament în timpul sarcinii cu fenitoin, difenilhidantoină salicilat sau dicumarol pot prezenta sîngerări în primele 24 ore după naștere.

A. *Semne clinice.* Deși există posibilitatea sîngerării generalizate, hemoragia digestivă este forma clinică cea mai frecvent întîlnită. Ea se exteriorizează în ziua a 2-a — 3-a de viață prin hematemeză sau/și melenă. De obicei constă în cîteva vărsături cu sînge parțial digerat, dar uneori hemoragia poate fi foarte accentuată. Timpul de sîngerare și trombocitele sînt normale. Timpul de protrombină este foarte prelungit. Problema practică care se pune este de a diferenția sîngerarea digestivă a n.n. de sîngele maternă înghițit în timpul nașterii (operație cezariană) sau în timpul sucțiunii dintr-o fisură mamelonară. Această diferențiere se poate face prin testul folosit de Ogita.

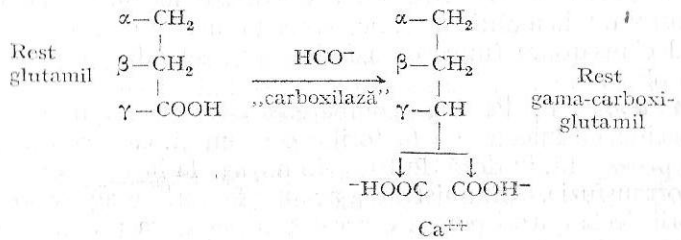
Testul Ogita: 1 picătură de sînge heparinizat + 5 picături din soluția de KOH 0,1 N, după care se agită 2 minute. Se adaugă 10 picături dintr-o soluție stabilizantă — 400 ml sulfat de amoniu 5% + 1 ml KCl 10 N. Din acest amestec se pune o picătură pe o hîrtie de filtru pentru a obține o pată cu un diametru de 2 cm. Hemoglobina de tip adult nu difuzează. Hemoglobina fetală difuzează formînd un halo roșu, clar, intensitatea lui depinzînd de cantitatea acestuia. În acest fel se poate depista hemoglobina fetală pînă la concentrație minimă de 3% (Ogita S., Ichiko O).

Deosebirea dintre *melena vera* și *melena spuria* (falsă, prin înghițire de sînge provenit de la mamă) se poate face și prin testul *Abt.* Se spală o pată de sînge din scutece sau se dizolvă în apă o probă din scaunul melenic. Se centrifughează și se decantează supernatantul. Se adaugă 1 ml soluție NaOH 1% la 5 ml din soluția de hemoglobină decantată. Hemoglobina adultă se colorează galben-brun, hemoglobina fetală rămîne roz-roșie grație rezistenței sale la alcali (Testul nu este valabil în cazul sîngelui digerat).

B. *Tratamentul bolii hemoragice a nou-născutului. Profilactic.* Se va administra vit. K_1 (Phytomenadion) 1 mg intramuscular la toți nou-născuții prematuri sau la cei din mame care au primit difenilhidantoină (Administrarea vit. K mamei nu are efect profilactic pentru nou-născut). Dacă nou-născutul este alimentat parenteral sau dacă a primit un tratament prelungit cu antibiotice, se va administra vit K_1—0,5 mg/săptămînă intramuscular.

Cînd sîngerarea este prezentă se administrează vit. K în doză de 2 — 5 mg intravenos (se va evita administrarea intramusculară). Dacă sîngerarea este severă, se va administra sînge proaspăt, în doză de 10 ml/kg, la un interval de 12 ore, pînă la controlul acesteia. Protrombina se normalizează în 12 — 24 ore și sîngerarea se oprește la 6 — 12 ore după tratamentul cu vit. K. Există unele progrese în cunoașterea mecanismului de *acțiune a vitaminei K.* Vitamina K joacă un rol capital în coagulare și anume în activarea complexului protrombinic. În prezent se știe că are o influență importantă, în general, asupra unui mare număr de proteine ce fixează calciul. Vitamina K *nu stimulează sinteza protrombinei.* Ca dovadă este invocat faptul că administrarea de factori antivitamină K nu împiedică apariția în ficat a unei proteine ce posedă toate structurile antigenice ale protrombinei; această proteină protrombinică e dozabilă și în sîngele indivizilor ce primesc anti-vitamine K. Deci, vitamina K *activează o proteină care este sintetizată independent* de acțiunea sa. Modificarea

adusă de vitamina K în structura lanțului polipeptidic al protrombinei este apariția unei grupări terminale dicarboxilice ($COO^- COO^-$) a acidului glutamic; cu ajutorul unei carboxilaze, vitamina K transformă gruparea terminală glutamil în acid gama-carboxiglutamic.



Apariția în acest fel a 2 sarcini electro-negative permite protrombinei să lege calciul, care are o divalență electropozitivă. Fixarea de calciu pe molecula de protrombină permite acesteia să se lege de fosfolipidele de membrană și astfel să fie mai bine atacate de factorul X (Stuart), pentru a libera trombina. Deci, proteinele activate de vitamina K (care astfel leagă calciul) sînt proteine carboxilate și proteinele inactivate (biologic) sînt cunoscute ca decarboxiproteine. În rezumat vitamina K este cofactorul carboxilării proteinelor de coagulare.

În lipsa vitaminei K, protrombina este biologic inactivă, adică nu poate fixa calciul (este o decarboxiprotrombină). Se presupun anomalii similare pentru activitatea defectuoasă a factorilor VII, IX și X, care, împreună cu protrombina (factorul II), sînt vitamino K-dependenți.

Deficitul în vitamina K la nou-născut este controversat. Unii cercetători au găsit că raportul între nivelul de antigen protrombinic (evidențiat prin metode radio-imunologice) și nivelul activității protrombinice coagulante este aproape 1, în ciuda unui nivel de protrombină (în sîngele cordonului ombilical) ce reprezintă 50% din nivelul de la adult. Acest fapt ar sugera că nu există o lipsă de vitamină la nou-născut și unii autori au conchis că hipoprotrombinemia neonatală este datorită mai degrabă unui deficit de sinteză a proteinei (protrombina) decît unui deficit de activare a ei prin vitamina K. În nașterile dificile, însă, acest raport scade la 0,75. Deci, orice dificultate obstetricală face să apară un deficit în vit. K. În fine, dacă sinteza protrombinei este limitată la nou-născut, cu atît mai necesar este să asigurăm o activare optimală a acestei proteine prin vit. K. Carența efectivă a nou-născutului în vitamina K nu este, așa dar, demonstrată și numai dozările sanguine ulterioare vor putea clarifica această problemă. De aceea se recomandă administrarea sistematică de vit K la nou-născut: 0,5 mg, dacă se dă parenteral și 1—2 mg în caz de administrare orală (Academia Americană de Pediatrie).

II) **Coagulopatia prin deficit de producere a factorilor coagulării.** Acest tip de sîngerare se întîlnește în afecțiuni hepatice severe, hepatomegalia fiind, uneori, singurul semn clinic inițial însoțit apoi de icter, transaminaze crescute și sindrom hemoragic generalizat care nu răspunde la tratamentul cu vit. K (fiind afectați un număr mai mare de factori).

Tratamentul: plasmă, sau sînge proaspăt în cantitate de 10 ml/kg.

III) **Coagulopatia de consum.** Această tulburare de coagulare poate fi secundară complicațiilor obstetricale (dezlipire de placentă, geamăn mort și macerat intrauterin), infecțiilor, acidozei, hipoxiei, șocul neonatal sau unui hemangiom gigant.

Aspectul clinic. Boala se poate manifesta sub forma sîngerărilor generalizate (CDI), sau unor tromboze localizate (tromboza venei renale, sindromul hemolitic uremic, enterită necrotică). La semnele clinice ale bolii declanșatoare (infecție, asfixie, șoc), se adaugă peteșii, echimoze, paloare și oligurie.

Tratament. Pe lîngă combaterea bolii declanșatoare se face tratamentul specific, de înlocuire a factorilor consumați, care constă în adăugarea de plasmă proaspătă, în doză de 10 — 15 ml/kg. la interval de 8 — 12 ore sau exsanguinotransfuzie. Administrarea acestor factori nu agravează CDI-ul, dar dacă factorii declanșatori persistă, acest tratament va produce numai o ameliorare clinică tranzitorie.

Administrarea heparinei la nou-născut este disputată, răsunsul la tratament și dozarea ei fiind greu de controlat. Frecvent, administrarea de heparină nu poate influența evoluția CDI la nou-născut, deoarece procesul se declanșează înainte de naștere. Se administrează heparină numai în formele de CDI în care predomină trombozele. Doza inițială este de 50 u/kg. i. v., urmată de administrarea în perfuzie în doză de 350 mg/kg/zi. Se va monitoriza timpul de trombină, care se va menține între 50 — 60 sec.

2.11.5.4.3. Trombocitopenia

Scăderea trombocitelor sub 100 000/mm³ se consideră trombocitopenie. Cele mai multe cazuri de trombocitopenie la nou-născut sînt de etiologie infecțios-imunologică. În lipsa unor teste de rutină pentru evidențierea naturii imunologice a trombopeniei, foarte des, nu se poate stabili diagnosticul etiologic al acesteia.

Tabelul 2.70

Diagnosticul diferențial al trombocitopeniei la nou-născut (după Oski)

Trombocite materne

↓ *scăzute*
boala Werlhof
purpura indusă de droguri

↓ *normale*

Aspectul clinic al nou-născutului

↓ *norenal*	↓ *hepatosplenomegalie*	↓ *anomalii congenitale*
— purpură izoimună — thiazidă, tolbutamidă — determinare genetică a trombopeniei — anemie aplastică congenitală — aminoacidurie metil-malonică	infecții (septicemie bacteriană, sifilis congenital, herpes congenital citomegalovirozică, rubeolă, toxoplasmoză) leucemie congenitală	hemangiom gigant rubeolă aplazie radială trisomie D, E

Clinic trombocitopenia se manifestă la nou-născut prin peteșii, purpură generalizată care poate apare în cicluri succesive în primele zile de viață. Atunci cînd numărul trombocitelor scade sub 30 000 mm³ poate apare sîngerarea (tabelul 2.70).

Se descriu cîteva entități mai frecvente:

A. *Trombocitopenia asociată cu izoimunizare plachetară* este similară cu mecanismul responsabil pentru izoimunizarea Rh. Izoimunizarea apare cînd tipul trombocitar al n.n. diferă de acela al mamei și cînd un număr semnificativ de trombocite trec prin placentă din circulația fetală în circulația maternă. Anticorpii antitrombocitari pot fi demonstrați prin tehnica de fixare a complementului sau prin tehnica de eliberare a factorului 3 plachetar. Peteșiile apar la scurt timp după naștere, măduva osoasă are un număr normal sau crescut de megacariocite. Boala este autolimitată : numărul trombocitelor crește spontan în decurs de 2 săptămîni, cu vindecarea completă pînă la 4 — 6 săptămîni.

Rareori, apar hemoragii severe (intracraniene).

B. *Trombocitopenia asociată cu purpura trombocitopenică idiopatică a mamei.* Cînd mama suferă de PTI sau LED poate exista un transfer pasiv de anticorpi de la mamă la n.n., avînd ca rezultat trombocitopenia n.n. Evaluarea numărului trombocitelor materne este indicată la orice n.n. cu trombocitopenie. Persistența anticorpilor în circulația nou-născutului este temporară, urmată de vindecarea spontană.

C. *Trombocitopenia congenitală amegakariocitară.* Absența congenitală a megacariocitelor este asociată cu trombocitopenie cronică severă, refractară la tratament, cu debut în perioada neonatală. Se asociază frecvent cu alte anomalii congenitale (absența radiusului). Boala este considerată echivalentul sindromului Fanconi (ce apare de obicei la copilul mai mare). Tratamentul poate să nu fie necesar; în cazuri severe se poate încerca testosteron cu sau fără corticoizi. Prognosticul este rezervat.

D. *Trombocitopenia asociată cu boală hemolitică neonatală.* În acest caz trombocitopenia este o complicație a eritroblastozei severe și poate reprezenta fie un fenomen de consumpție plachetară, fie o producție scăzută asociată cu o boală hepatică.

E. *Trombocitopenia neonatală asociată cu infecții* (în special cu acele infecții ce se dezvoltă în uter). Megacariocitele sînt scăzute și imature și splenomegalia e de obicei prezentă.

F. *Trombocitopenia asociată cu sindroame de coagulare intravasculară*, ca de exemplu: a) sindrom de coagulare intravasculară diseminată; b) tromboză localizată în vasele mari (artera renală și vena renală) secundară cateterizării vaselor ombilicale; c) microtromboze difuze, asociate adesea cu sindromul de detresă respiratorie; d) necroze de organ (exemplu, enterocolita necrozantă).

G. *Trombocitopenia asociată cu hemangioame gigante* (prin sechestrarea trombocitelor în tumoare, urmată de depleția periferică). Mielograma arată o marcată hiperplazie a megacariocitelor. În caz de hemangioame masive, trombocitopenia poate fi asociată cu CDI (cu sîngerare gravă). Iradierea hemangioamelor poate fi indicată uneori.

Heparinizarea este indicată în prezența CDI. Tratamentul chirurgical este de obicei contraindicat din cauza riscului de hemoragii. Terapia cu prednison este urmată uneori de regresia hemangioamelor infantile.

2.11.5.4.4. Trombocitopatiile

Se pot manifesta în perioada neonatală și sînt reprezentate de: a) trombastenia Glanzmann (autosomal recesivă) se caracterizează prin lipsa agregării trombocitelor cu A.D.P., diminuarea retracției cheagului; b) boala Von Willebrand; c) trombopatii de etiologie neprecizată.

Numărul trombocitelor este normal, fiind prelungit numai timpul de sîngerare, la care se asociază defect de factor VIII și IX în boala von Willebrand. Afecțiunea se manifestă clinic prin sîngerări la nivelul mucoaselor.

Tratamentul trombocitopeniei și al trombopatiilor la nou-născut constă în:

1) tratamentul bolii primare, declanșatoare;

2) se face tratament activ numai în cazul unor intervenții care pot fi urmate de hemoragii (operații, intubație, hipoxie, acidoză) sau în prezența hemoragiilor;

a) trombocitopenia imună — exsanguinotransfuzie cu sînge proaspăt;

b) alte trombopenii — transfuzie cu concentrat plachetar; doza 10 ml/kg (atenție la compatibilitatea de grup și de Rh a preparatului, plachetele fiind amestecate cu hematii);

3) în trombocitopenia imună moderată, fără hemoragii importante, se administrează glucocorticoizi per oral în doză de 2 mg/kg pe zi.

2.11.6. TULBURĂRI ALE APARATULUI UROGENITAL

2.11.6.1. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ (IRA)*

La nou-născut rinichiul nu este încă maturat structural. Consecința acestui fapt fiind o rată de filtrare glomerulară scăzută, capacitatea de concentrare slabă și o reabsorbție incompletă a bicarbonatului, glucozei și aminoacizilor. Aceste modificări funcționale renale se însoțesc de o capacitate diminuată de secreție a acizilor organici la nivelul tubului proximal și de producere de amoniac la nivelul tubului distal (tabelul 2.71).

Tabelul 2.71

Funcția renală la nou-născut

Rata filtrării glomerulare	26 ± 1,7 ml/min.
Fluxul plasmatic renal	88 ± 4,2 ml/min.
Osmolaritatea urinară	450 — 700 mOsmol/l
Reabsorbția bicarbonatului	21—22 mOsmol/l
Volum urinar	30—300 ml/zi

Această incapacitate tranzitorie, legată de vîrstă, limitează posibilitățile rinichiului de nou-născut de a se adapta la *stress* (hipoxie, șoc etc.).

* Vezi vol. 3, pag. 371—373.

Deteriorarea bruscă a funcțiilor renale se asociază cu oligurie sau anurie, retenție azotată și dezechilibru hidroelectrolitic și acidobazic. Insuficiența renală la nou-născut se caracterizează prin:

— diureză <15 ml/kg/zi

— uree sanguină > 40 mg/100 ml

— creatininemie > 1,8 mg/100 ml

Se pune diagnosticul de insuficiență renală dacă n. n. nu urinează după 48 de ore de la naștere sau dacă oligoanuria apare în timpul perioadei neonatale.

Etiologie. IRA de etiologie prerenală este pur funcțională ca rezultat al hipoperfuziei renale; ea se poate remedia imediat prin îmbunătățirea volumului circulant. În condițiile în care hipoperfuzia renală se prelungește, pot apărea leziuni organice. Cauzele renale mai frecvent întîlnite sînt cele malformative din cadrul unor sindroame mai complexe. Cauzele postrenale se datoresc cel mai frecvent unor malformații obstructive în calea fluxului urinar dar se manifestă mai rar în perioada de nou-născut (tabelele 2.72 și 2.73).

Aspectul clinic. Semnele clinice sînt nespecifice (dificultăți în alimentație, paloare, puls slab) și specifice (oligurile sau anurie, hiperhidratare cu edeme, curbă ponderală brusc ascendentă). Hiperhidratarea poate duce la hipertensiune, insuficiență cardiacă, edem pulmonar, edem cerebral și convulsii.

La examenul obiectiv al nou-născutului se pot evidenția rinichi măriți de volum și ascită sau alte semne clinice cum ar fi: facies caracteristic (sindromul Potter), urechi jos implantate, meningomielocel, polidactilie, arteră ombilicală unică (care se asociază frecvent cu malformațiile renale).

Examene paraclinice: Se vor doza în serul sanguin: ureea, creatinina, K^+, Ca^{++}, fosfații, Mg^{++}, Na^+. Examenul de urină: hematurie, proteinurie, cilindrurie, densitate peste 1 010, pH 6, electroliți, creatinină (tabelul 2.74).

Modificările ECG se datoresc hiperkaliemiei unda P aplatizată, QRS lărgit, intervalul TR prelungit, ST subdenivelat, unda T ascuțită.

Urografia (prin administrarea în perfuzie a substanțelor de contrast) nu are valoare diagnostică în stadiul anuric și nu duce decît la o încărcare osmolară nedorită. Se mai pot efectua în scop diagnostic: ultrasonografie, urografie retrogradă sau cistoscopie.

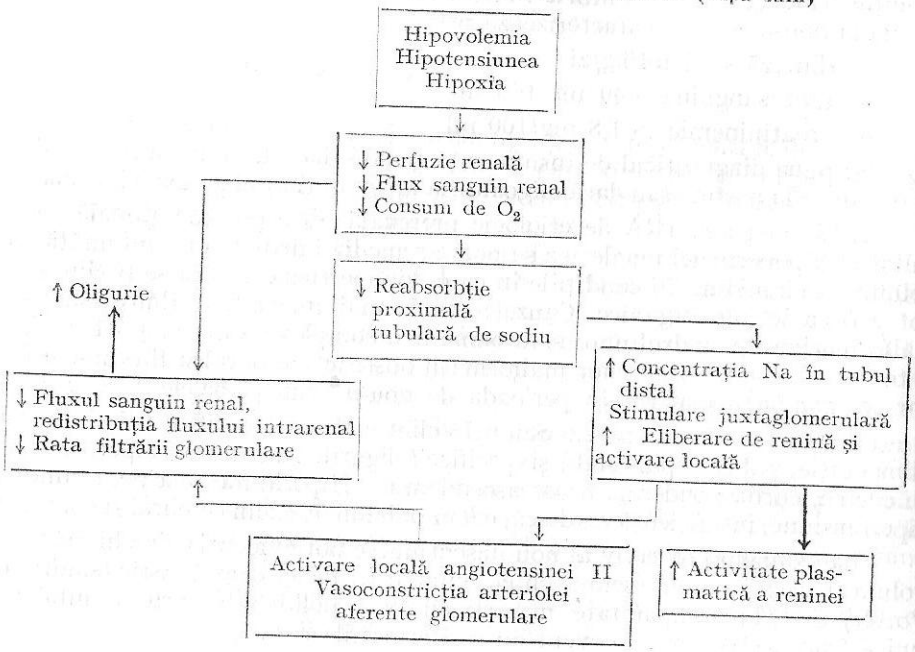
Tabelul 2.72

Cauzele insuficienței renale acute la nou-născut (după Jain R.)

Prerenale	
— hipovolemie	hemoragie, deshidratare, diaree, intervenții chirurgicale
— insuficiență cardiacă	cardiopatii congenitale
— hipotensiune	hemoragie, septicemie, hipotermie
— hipoxemie	asfixie, membrană hialină, bronhopneumonie
Renale	
— congenitale	agenezie, hipoplazie, boala polichistică, sindrom nefrotic, nefrită
— dobîndite	tromboza venei sau arterei renale, necroză renală corticală, CDI, cauze prerenale netratate
Postrenale	
— uropatie obstructivă	strictură uretrală, valvă uretrală, stenoză meatală, stenoză ureterală, tumori renale etc.

Tabelul 2.73

Fiziopatologia insuficienței renale acute la nou-născut (după Jain)



Tabelul 2.74

Diagnosticul diferențial dintre insuficiența renală acută de etiologie prerenală și renală la nou-născut pe baza examenelor paraclinice (după Anand S.K)

Urină/plasmă	Prerenală	Renală
Osmolaritate	2,0	1,0
Creatinină	20 : 1	5 : 1
Uree	10 : 1	5 : 1

Tratamentul IRA la nou-născut (tabelul 2.76). A. *Menținerea echilibrului hidro-electrolitic:* a) Restricție de lichide: 20 ml/kg/zi (pierderea insensibilă). b) Sodiul se administrează sub formă de bicarbonat, într-o cantitate egală cu cea eliminată în ziua anterioară. c) Restricție în administrarea K^+; în hiperkaliemie 6 mEq/l se face următorul tratament:

— Ca gluconic sol. 10%, 0,5 — 1 ml/kg, la interval de 2 — 4 minute, sub control ECG;

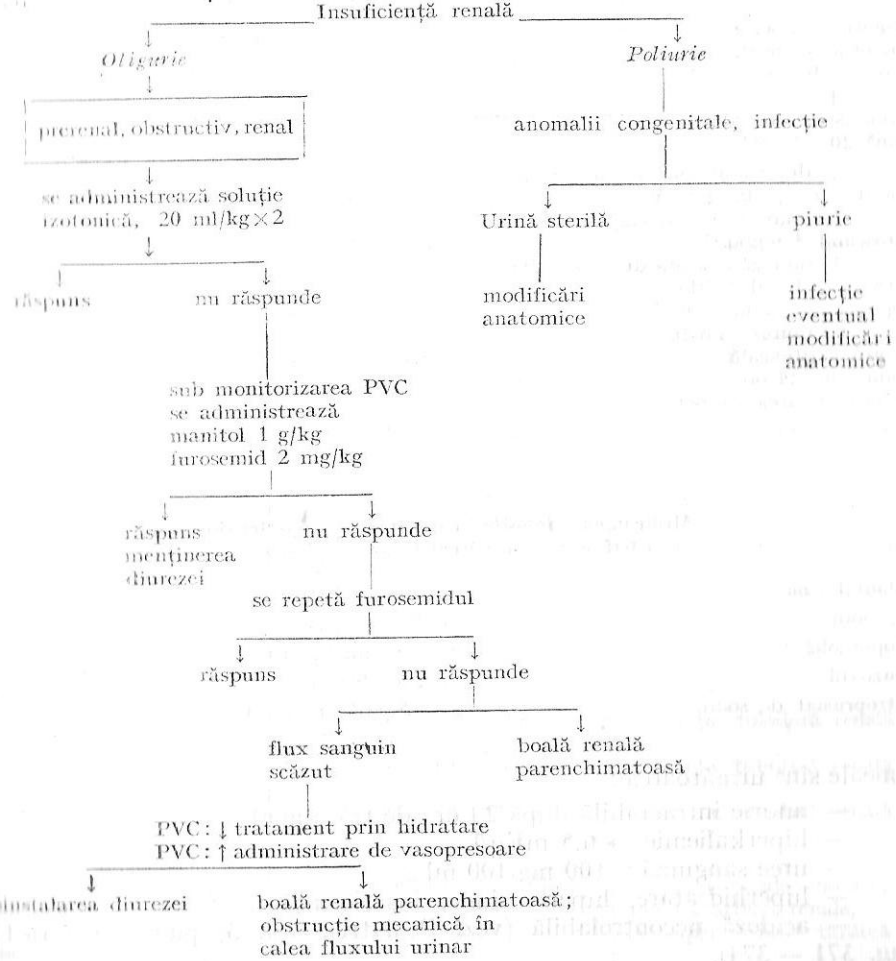
— corectarea acidozei: 2 — 3 mEq $NaHCO_3$/kg;

— glucoză 20%, 4 ml/kg, într-un interval de 30 minute;

— Resonium A 0,5 — 1,5 g/kg în 3 — 4 doze în clismă.

Tabelul 2.75

Diagnosticul diferențial al insuficienței renale (după Heller D. G. și colab.)



B. *Tratamentul hipocalcemiei:* Ca gluconic sol. 10% 5 ml/kg/zi.

C. *Alimentația parenterală* cu glucoză 50%. L aminoacizi, Intralipid.

D. *Tratamentul hipertensiunii arteriale* (tabelul 2.77).

Se va cîntări copilul la un interval de 6 ore (se consideră ca fiziologică o pierdere în greutate de 2%/zi).

Hiperhidratarea este, adesea, inevitabilă la nou-născutul anuric, chiar în condițiile unui tratament strict, conform schemei descrise anterior. În aceste împrejurări se va practica dializa peritoneală. Indicațiile dializei peri-

Tabelul 2.76

Tratamentul insuficienței renale acute la nou-născut (după Wille și colab.)

Oligurie prerenală
(edemele și insuficiența cardiacă lipsesc)
↓
administrare de albumină 20 ml/kgIV
↓ diureza absentă în 30 minute
manitol 20%, 0,5 g/kgIV
↓ diureză absentă după 30 minute
furosemid 4 mg/kgIV
↓ diureză absentă după 30 minute
furosemid 1g./M²/6 hIV +
dopamină 2 gama/min. IV
↓ diureză absentă
dializă peritoneală
înainte de 24 ore
de la instalarea anuriei

Oligurie renală

Tabelul 2.77

Medicamente folosite în tratamentul hipertensiunii arteriale la nou-născut (după Adelman R.)

Dihidralazina	1—9 mg/kg/zi i.v., p.o.
Metyldopa	5—50 mg/kg/zi i.v., p.o.
Propranolol	0,5—2,0 mg/kg/zi i.v., p.o.
Diazoxid	5 mg/kg/doză i.v.
Nitroprusiat de sodiu	2,5—5 μg/kg/min. i.v.

toneale sînt următoarele:

— anurie intractabilă după 24 ore de tratament
— hiperkaliemie > 6,5 mEq/l
— uree sanguină > 100 mg/100 ml
— hiperhidratare, hipertensiune, insuficiență cardiacă
— acidoză necontrolabilă (vezi Pediatrie, vol. 3, punctele 1.16.12.1, pag. 371 — 374).

2.11.6.2. AMBIGUITATEA GENITALĂ LA NOU-NĂSCUT

Sexul cromosomic, sexul gonadic și sexul organelor genitale externe sînt în mod normal concordante — fie feminin, fie masculin. Cînd sînt discordante, se vorbește de intersexualitate (vezi fig. 2.33).

Prezența ambiguității genitale este manifestarea cea mai comună a intersexualității în perioada neonatală.

Ocazional, intersexualitatea se poate manifesta la nou-născut prin prezența unei gonade palpabile (testicul) în regiunea inguinală sau în regiunea labiilor, la un n. n. de sex feminin aparent normal.

Tabelul 2.78

Sindroame cu componente renale ce sînt identificabile în perioada neonatală (J. P. Cloherty) [1]

Sindrom	Trăsături generale	Anomalie renală
1	2	3
Malformații scheletice		
Spina bifida	meningomielocel	ureter dublu, rinichi în potcoavă, nefroză
Hemihipertrofie	hemihipertrofie	tumoare Wilms, hipospadias
Sindrom Potter	facies anormal, anomalii pulmonare, cardiace și scheletice	agenezie renală
Sindrom Meckel	encefalocel, polidactilie	rinichi polichistici
Sindrom Zellweger (cerebro-hepato-renal)	hepatomegalie, glaucom, anomalii cerebrale, condrodistrofie	rinichi polichistici
Sindrom Jeune	distrofie toracică asfixiantă	necroză medulară, proteinurie
Anomalii viscerale		
Prune belly syndrome	hipoplazia mușchilor abdominali, criptorhidie	displazia tractului urinar
Scleroza tuberoasă	scleroza tuberoasă, adenoame sebacee	rinichi chistici, tumori renale
Sindrom Beckwith	hipoglicemie, macroglosie	displazie renală, nefroblastom
Anomalii oculare		
Sindrom Lowe (oculo-cerebro-renal)	cataractă, rahitism, întîrziere mentală	defecte tubulare, proximale
Anomalii metabolice		
Galactozemie	cataractă, leziune hepatică, cerebrală	disfuncție tubulară renală
Glicogenoză I (von Gierke)	hipoglicemie, hepatomegalie	disfuncție tubulară renală
Tirozinemie ereditară	distrofiere, febră, hepatomegalie	disfuncție tubulară renală
Infecție congenitală		
Rubeolă congenitală	cataractă, anomalii cardiace, surzenie, microcefalie	anomalii renale variate, stenoza arterei renale, cu hipertensiune tardivă
Anomalii cromosomale		
Sindrom Down (Trisomie 21)	facies anormal, brahicefalie (cardiopatie)	rinichi chistic și alte anomalii renale în 7%
Sindrom Turner (XO)	statură mică, cardiopatie, amenoree	rinichi în potcoavă duplicații și malrotații ale sistemului colector renal în 60%
Trisomie C	facies anormal, despicătură palatină, anomalii articulare	atrezie uretrală, displazie chistică rinichi chistici și alte anomalii renale în 60%
Trisomie D (sindrom Pătau)	facies anormal, despicătura buzei și a a palatului, cardiopatie	
Trisomie E (sindrom Edwards)	facies anormal, urechi anormale, cardiopatie	rinichi chistici, în potcoavă sau duplicație (în 70% din cazuri)

[1] Vezi și Pediatrie, vol. 3, pagina 417—425.

Sex cromosomal (nucleu celular)	Gonade	Genitale externe	Diagnostic
 Cromatină Barr (+) (XX, XXY)	♂♀	♂♀	Hermafroditism adevărat
	♀		Pseudohermafroditism feminin Sindrom adrenogenital congenital (17-KS) Virilizare prin influența androgenilor sau gestogenilor asupra fătului (17-KS = N)
	♂	♂	Sindrom Klinefelter (XXY)
 Cromatină Barr (-) (XY, XO)	♂♀	♂♀	Hermafroditism adevărat
	♂		Pseudohermafroditism masculin Insuficiență testiculară Hipospadias perineo-scrotal cu criptorhism
		♀	Hiperplazie lipoidică a Corticosuprarenalei, Feminizare testiculară
	Nediferențiat		Sindrom Turner (XO)

Fig. 2.33. — Sexul cromosomal, sexul gonadic și sexul genital (extern) în diferitele forme de intersexualitate (după Bierich, J. R.).

Nou-născuții cu organe genitale ambigue pot fi clasificați în 3 grupe (M. L. Chiswick):

— pseudohermafroditism feminin
— pseudohermafroditism masculin
— copii de sex masculin sau feminin cu anomalii ale diferențierii gonadice.

2.11.6.2.1. Pseudohermafrodifismul feminin

Vezi Pediatria, vol. 3, pag. 489.

2.11.6.2.2. Pseudohermafroditismul masculin

Vezi Pediatria, vol. 3, pag. 491.

2.11.6.2.3. Anomalii ale diferențierii gonadelor

Vezi Pediatria, vol. 3, pag. 429—441 și pag. 445.

2.11.6.2.4. Criptorhismul

Vezi Pediatria, vol. 3, pag. 445.

2.11.6.2.5. Tratamentul nou-născutului cu organe genitale ambigue

Vezi Pediatria, vol. 3, pag. 495.

2.11.7. INFECȚIA NEONATALĂ

Infecția reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate neonatală. Frecvența generală a infecțiilor la nou-născut este de 1%, iar frecvența infecției septicemice este de 1‰. Aceste procente sînt de 4 ori mai crescute la n. n. cu greutate mică la naștere, la cei din serviciile de terapie intensivă și la cei din secțiile aglomerate și fără circuite funcționale corespunzătoare. Un *locus* necesar pentru sinteza imunoglobulinei se află pe cromosomul X, ceea ce explică în parte susceptibilitatea crescută la infecție a nou-născuților de sex masculin.

Infecția reprezintă — după malformațiile congenitale și detresa respiratorie idiopatică — a 3-a cauză de deces la nou-născuți. Progresele recente realizate în terapie nu au scăzut semnificativ mortalitatea prin infecție neonatală. Acest lucru se datorește dificultăților în stabilirea precoce a diagnosticului, unor factori etiologici rezistenți la antibioterapia curentă și evoluției rapide spre generalizare. Simptomatologia clinică a septicemiei este necaracteristică și greu de diferențiat de cea din bolile neinfecțioase neonatale. Particularitățile infecției fetale și neonatale sînt determinate de intervenția unor factori patogenici caracteristici care acționează în această perioadă de viață.

2.11.7.1. ROLUL COLOSTRULUI ȘI AL LAPTELUI MATERN ÎN CREȘTEREA REZISTENȚEI LA INFECȚII ÎN PERIOADA NEONATALĂ

Toate tipurile de imunoglobuline se găsesc în colostru, ponderea cea mai mare avînd-o IgA de tip secretor. IgA din laptele matern nu se absorb prin mucoasa intestinală și nu conferă în acest mod o imunitate pasivă. Ele asigură o protecție locală intestinală împotriva *E. coli* de tip K_1 (vezi vol. 2, tabelul 1.20, pag. 51 și pag. 71 — 75).

Tabelul 2.79

Factori de rezistență antimicrobiană din laptele matern

Componenți	Rolul de acțiune
Factor de creștere al *B. bifidus*	*B. bifidus* împiedică colonizarea intestinală cu coli patogen
Factorul antistafilococic	inhibă dezvoltarea stafilococului
IgA secretor	anticorpii protectori ai intestinului și arborelui respirator
C_4 și C_3	C_3 cu rol în opsoninizare, chemotactic
Lizozim	lizează peretele bacterian
Lactoperoxidaza	efect bactericid antistreptococic
Lactoferina	efect bactericid prin chelare de Fe^{++}
Leucocite	imunitate celulară, producere de IgA, C_4, C_3, lizozim și lactoferină

Imaturitatea imunologică a nou-născutului îl amenință la mai multe nivele (vezi tabelul 2.79):

— la nivelul mucoaselor, prin absența IgA secretor (ceea ce explică frecvența infecțiilor respiratorii și digestive); laptele matern asigură mucoasa digestivă cu IgA secretor;

— la nivel seric, prin deficit de complement (C_3) (calea alternă a activării complementului este deficitară) și prin nivel redus al IgM;

— la nivelul fagocitozei, care cuprinde chimiotactismul, înglobarea germenului și bactericidia. Se admite că există un deficit global al fagocitozei, corectat cu plasmă adultă (se postulează existența unui factor seric indispensabil fagocitozei).

2.11.7.2. FACTORII ETIOLOGICI AI INFECȚIEI NEONATALE

Factorii etiologici cu frecvența cea mai mare în septicemiile perioadei neonatale sînt *E. coli* și streptococul grup B. Tipurile I și II de streptococ beta-hemolitic (Lancefield B) produc forme precoce de boală septicemică cu componentă pulmonară, în timp ce tipul III determină apariția unei meningite purulente. Acest lucru este favorizat de absența trecerii pasive prin placentă a anticorpilor materni împotriva antigenului polizaharidic al streptococului.

E. coli, tipul capsular K_1, produce infecții neonatale severe. Această tulpină se caracterizează prin rezistența la fagocitoză și la efectul complementului.

2.11.7.3. ROLUL FACTORILOR MATERNI IN INFECȚIA NEONATALĂ

Infecția maternă, disgravidia (prin malnutriție fetală, datorită scăderii fluxului sanguin placentar), diabetul matern și ruperea prematură a membranelor reprezintă factori care favorizează apariția infecției fetale. Trecerea transplacentară a germenilor se produce foarte rar, numai în prezența unei bacteriemii materne și a fost dovedită numai pentru *Listeria monocitogenes, Campylobacter* și *Treponema pallidum*. Infecția ascendentă, mult mai frecventă, realizează sindromul de infecție amniotică; de asemeea, fătul se poate infecta și în cursul trecerii prin canalul genital. Există o corelație între flora vaginală, culturile din lichidul amniotic și culturile recoltate de la nou-născutul infectat.

2.11.7.4. ALȚI FACTORI FAVORIZANȚI AI INFECTĂRII NEONATALE

Acești factori sînt reprezentați de echipamentul contaminat folosit la reanimarea nou-născutului la naștere și la protezarea respiratorie, apa din incubatoare, adesea contaminată cu germeni Gram-negativi (în special b. piocianic) și alimentația parenterală, care constituie un factor de risc în infecția neonatală secundară. Folosirea cateterului intrauterin sau a electrodului fixat pe craniul fetal crește foarte mult riscul de infecție (abcese ale scalpului fetal apar la 5% din nou-născuții astfel monitorizați).

2.11.7.5. EVALUAREA METODELOR PARACLINICE DE DIAGNOSTIC IN INFECȚIA NEONATALĂ

În diagnosticul infecției neonatale cel mai important element îl reprezintă izolarea germenilor din sînge, LCR sau urină.

Pentru efectuarea unei *hemoculturi* este necesară folosirea unei proporții de 1 ml sînge/10 ml bulion; această cantitate este suficientă pentru a obține

pozitivarea culturilor la o densitate microbiană mai mică de 50 colonii/ml sînge. *Culturile din LCR* permit stabilirea diagnosticului de meningită purulentă, chiar în lipsa creșterii numărului leucocitelor, deoarece bacteriile sînt prezente înaintea modificărilor inflamatorii. Colorarea cu albastru de metilen a frotiului din LCR pune în evidență bacteriile la o densitate mai mică (10^5/ml) decît coloratia Gram (10^6/ml).

Uroculturile recoltate cu pungă pentru recoltarea urinii dau frecvent rezultate fals-pozitive. Singura metodă prin care se pot obține rezultate reale ale urocultării la nou-născut este puncția vezicală suprapubiană. În cazuri foarte rare, această metodă de recoltare poate fi urmată de hematurie tranzitorie.

În general, *numărul de leucocite* din periferie nu poate fi luat în considerație în stabilirea diagnosticului de septicemie neonatală. Valori mai mari de 35 000 leucocite/mm^3 în primele 24 ore de viață pot fi considerate anormale. Numărul crescut de polimorfonucleare poare avea semnificație numai după 72 de ore de viață. Leucopenia sub 5 000 de leucocite/mm^3 poate reprezenta un element important în diagnosticarea infecției neonatale (în special cu gram-negativi); de asemenea un număr de metamielocite mai mare de 500/mm^3 are aceeași semnificație.

Frotiul și culturile efectuate din aspiratul gastric, în primele ore după naștere, în scopul diagnosticării unei infecții materno-fetale, sînt într-un număr mare de cazuri fals-pozitive. Chiar la nou-născutul fără infecție, se izolează adesea în aspiratul gastric *E. coli, Streptococcus epidermidis*, streptococ grup B, proteus, *Stafilococcus aureus*. De asemenea, numărul de polimorfonucleare în frotiul din aspiratul gastric poate fi crescut în absența unei infecții. În infecțiile sistemice pot apărea: trombocitopenia și anemia hemolitică (prin hemolizine produse de unele bacterii).

Creșterea proteinei C-reactive poate fi considerată semn de infecție la o imunodifuziune mai mare de 2 mm. Testul poate fi pozitiv și la nou-născutul normal.

Valorile normale al V.S.H. la nou-născut sînt de 1 mm/1 h, la 12 ore de viață și de 17 mm/1 h, la 14 zile. V.S.H. poate fi fals crescută în anemia hemolitică cu test Coombs pozitiv și fals scăzut în CDI. Modificările imunoglobulinelor nu au valoare diagnostică în infecția neonatală acută. O creștere a IgM peste 20 mg/100 ml în sîngele din cordonul ombilical la naștere, ridică problema unei fetopatii (trebuie exclusă posibilitatea unei contaminări cu sînge matern). În absența acestei creșteri nu se exclude însă o infecție cronică intrauterină.

Prin contracurent-imunoelectroforeză se pun în evidență — prin intermediul antiserurilor împotriva *E. coli* K_1 și a polizaharidului capsular al streptococului B — prezența acestor germeni în meningita neonatală și în cazurile în care s-au administrat antibiotice înaintea stabilirii diagnosticului etiologic. Metoda este utilă și în stabilirea diagnosticului diferențial al pneumoniei cu streptococ B și detresa respiratorie idiopatică (D.R.I.).

În afara hemoculturilor repetat pozitive pentru același germen, nu există un test specific care să permită diagnosticul de septicemie. Acest lucru obligă ca, pînă la obținerea rezultatelor culturilor, un număr mare de nou-născuți să primească antibiotice fără să prezinte de fapt infecție.

Acidoza metabolică recidivantă, hiperbilirubinemia (cu bilirubină directă) sînt semne de infecție sistemică la nou-născut.

Efectul unei infecții asupra produsului de concepție — în timpul primo-infecției mamei cu un anumit agent infecțios — depinde de mai mulți factori: tipul și agresivitatea agentului infecțios, rezistența mamei, stadiul de dezvoltare a copilului.

A. *Înainte de stadiul embrionar*, infecția evoluează după tipul „totul sau nimic"; produsul de concepție moare (și este resorbit sau avortat) sau supraviețuiește fără nici o leziune.

B. *În timpul perioadei embrionare* (săptămîna a 4-a a 10-a a vieții intrauterine cînd are loc organogeneza, anumite infecții virale (rubeola, infecția citomegalică) sînt foarte active în metabolismul produsului de concepție și produc dezorganizări ale diferitelor etape de dezvoltare (malformații). Dacă infecția este foarte severă, embrionul moare (urmat de resorbție sau avort).

C. *În timpul perioadei fetale* (după apariția placentei, adică după 10 — 12 săptămîni) răspunsul produsului de concepție la agresiunea virală e foarte variat (L. S. Prod'hom):

a) moartea produsului de concepție (avort sau născut mort);
b) naștere prematură a unui făt, în stadiul de infecție acută (septicemie);
c) infecție vindecată, cu defect, de exemplu necrozele ependimului provocate de toxoplasmoză în zona apeductului Silvius pot duce la stenozarea lui, cu apariția secundară a unei hidrocefalii (pseudomalformație);
d) trecerea infecției în formă cronică ce se poate prelungi pînă în perioada de sugar;
e) vindecarea fără cicatrice, în care creșterea intrauterină este uneori încetinită.

Uneori infecția intrauterină se poate evidenția de la naștere, sub forma unei septicemii, survenite la un n. n. dismatur, cu tulburări hemoragice cutanate, hepatosplenomegalie, icter, chorioretinită, anemie, trombopenie și leziuni osoase.

Sindromul poate fi produs de toxoplasmoză, rubeolă, citomegalovirozâ și *herpes simplex*. Aceste infecții cronice intrauterine au fost grupate sub denumirea de *TORCH sindrome*, după inițiale agenților etiologici; ei pot acționa pe tot parcursul sarcinii (*T*oxoplasmoză, *R*ubeolă, *C*itomegalie, *H*erpes), începînd cu primul trimestru. În afara rubeolei în care afectarea fetală apare totdeauna, frecvența afectării este variabilă (tabelele 2.80 și 2.81).

Tabelul 2.80

Frecvența infecției virale materne în timpul sarcinii și a infecției virale la nou-născut (după Overall)

Felul infecției	Maternă ‰ de sarcini	Nou-născut ‰ de nașteri
Citomegalovirus	30—50	6—15
Herpes	0,5—25	necunoscut
Rubeolă	1—22	0,7—7
Coxsackie B	90	necunoscut
Parotidită	1	rar
Varicelă	0,5	rar
Rujeolă	0,06	rar

Infecții cronice intrauterine

Boala	Momentul transmiterii	Efect teratogenic	Alte manifestări	Diagnostic de laborator
1	2	3	4	5
Rubeola	I trim. de sarcină	cataractă, glaucom, retinită, microftalmie, microcefalie, cardiopatie congenitală	trombopenie hepatosplenomegalie, hepatită, pneumonie, leziuni osoase, encefalită, dismaturitate	hemaglutino-inhibare, izolare de virus
Toxoplasmoza	I trim.	micro- și hidrocefalie, calcificări cerebrale, corioretinită	encefalită, miocardită, hepatosplenomegalie, icter, convulsii	fixarea complementului III, IgM, ac. specifici
Citomegalovirus	Toată sarcina	microcefalie, calcificări cerebrale, corioretinită	la fel cu cele din toxoplasmoză	FC, izolare virus din urină celule cu incluzii în urină
Herpes simplex	I trim.	corioretinită, microcefalie, microftalnie	vezicule, granulom visceral	FC, izolare virus
Varicelă	I trim.	corioretinită microcefalie malformații membre	leziuni cutanate, encefalită, miocardită, leziuni viscerale	FC, izolare virus
Coxackie B	I trim. III trim.	malformații renale, palat, cardiopatie, S.N.C., stenoză pilor	encefalită, miocardită, pneumonie	FC, izolare virus
Lues	a II-a 1/2 sarcină	sechele oculare, dentare, articulare, S.N.C.	osteocondrită, icter, hepatosplenomegalie, limfadenopatie, anemie	VDRL[1], FTA—ABS[2] TPI[3]
Listerioză	*intrapartum*	necunoscute	septicemie, meningită, hepatită, granulom	izolare din sînge și urină

[1] VDRL = Veneral Disease Research Laboratory
[2] FTA—ABS = Fluorescent treponemal antibody absorbtion test
[3] TPI = Treponemal immobilization

Diagnosticul etiologic în infecțiile intrauterine se face prin reacții serologice specifice. Aceste reacții serologice vor fi interpretate în funcție de evoluția titrului de anticorpi și de felul acestora (IgG sau IgM) atît la mamă cît și la nou-născut. Separarea anticorpilor în funcție de imunoglobulinele G sau M se face prin imunofluorescență. În absența anticorpilor specifici IgM și a pozitivării serodiagnosticului prin IgG transmise de la mamă, se consideră că fătul nu este afectat. Dacă IgM la naștere sînt mai crescute decît 20 mg/100ml și pozitivarea testului este dată de anticorpi IgG și de anticorpi IgM, sau dacă testul se pozitivează după 6 luni de la naștere, se consideră infecția fetală prezentă.

Redăm 3 scheme privitoare la infecția fetală:

a) Efectele posibile ale infecției virale (M. L. Chiswick): avort, născut mort, naștere prematură, întîrzierea creșterii fetale, malformații congenitale, semne și simptome prezente la naștere, normalitate clinică la naștere, anomalii ulterioare, nici un efect aparent.

b) Efectele infecției fetale bacteriene (M. L. Chiswick): avort, născut mort, naștere prematură.

c) Semne de infecție ce se manifestă la naștere sau în primele 3 zile: pneumonie, septicemie, meningită, pielonefrită, gastroenterite, osteite, artrită septică, otită medie, conjuctivite, encefalită, infecție cutanată.

• **„Chei" pentru diagnosticul infecției intrauterine** (M. L. Chiswick):

a) boală maternă neexplicată, în timpul sarcinii, mai ales prezența febrei sau a unei erupții;

b) intervalul între ruperea membranelor și expulsie, mai mare de 24 ore;

c) febră maternă (imediat înainte, în timpul sau imediat după naștere);

d) secreții vaginale materne anormale imediat înainte, în timpul sau după naștere;

e) semne și simptome de infecție la copil (prezente la naștere în primele 3 zile);

f) copii mici pentru vîrsta gestațională; malformație congenitală.

2.11.7.6.1. Infecția cu virusul citomegalic

Poate produce embriopatii și fetopatii. Riscul infecției fetale este ma mare cînd infecția primară a mamei survine în prima jumătate a sarcinii. În asemenea împrejurări, pot apărea la nou-născut malformații (microftalmie, microcefalie) sau o fetopatie generalizată, manifestată prin purpura trombocitopenică, hepatosplenomegalie, hiperbilirubinemie cu bilirubină directă, detresă respiratorie, semne de iritație cerebrală și modificări osoase (zone cu radiotransparență în diafize). În evoluție, se poate dezvolta o hepatită de celule gigante. Virusul se elimină prin secreții și urină. La un examen atent al sedimentului urinar se pot vedea celule tubulare descuamate, ce prezintă incluziile nucleare tipice (în ochi de bufniță). IgM sînt crescute în sîngele cordonului, L.C.R. are albuminorahie crescută și pleiocitoză. Diagnosticul este asigurat de prezența anticorpilor specifici. Nu există terapie cauzală. Supraviețuitorii prezintă adesea leziuni cerebrale: microcefalie cu calcifieri fine, difuze și cu fenomene neurologice severe (ex. sindromul West, spasticitate sau hipotonie severă).

Copiii infectați care nu prezintă semne clinice de boală excretă virusul în urină mai mulți ani, fiind sursă de infecție (mai ales pentru gravidele care lucrează în secțiile de copii).

2.11.7.6.2. Infecția rubeolică

Vezi Pediatrie vol. 4, pag. 180—185, 188—191.

2.11.7.6.3. Toxoplasmoza congenitală

Toxoplasma gondii este un protozoar mic (2 — 7 μm) cu distribuție egală în toată lumea. Rezervorul animal este reprezentat de fecalele de cîine și pisică, dar în unele zone calea de transmitere este consumul cărnii insuficient fripte (biftec tartar). Vezi Pediatrie, vol. 5, pag. 26 și 61.

În perioada neonatală se descriu mai multe forme:

— *forma generalizată* cu sindrom de detresă respiratorie (pneumopatie interstițială) miocardită, hepatosplenomegalie, purpură trombocitopenică și eritroblastemie;

— *forma meningoencefalitică*, cu atingerea aproape obligatorie a ochilor, se poate afla la naștere încă în stadiul acut (simptome de iritație cerebrală, hidrocefalie cu disociație albuminocitologică în L.C.R.);

— *forma de infecție mai mult sau mai puțin vindecată*, cu triada clasică: hidrocefalie, calcificări subependimare simetrice și chorioretinită.

La sugar sau la copil mic diagnosticul se pune în prezența convulsiilor, dezvoltării încetinite și a tulburărilor oculare. La orice copil mic pentru dată se va investiga și în această direcție etiologică. Primoinfecția maternă decurge asimptomatic. În aceste cazuri se poate sconta pe o lezare fetală în 15—20% din cazuri (în caz de tratament țintit, administrat mamei în timpul sarcinii incidența fetală poate fi scăzută la 5%).

Femeia gravidă diagnosticată cu primoinfecție (seroreacție pozitivă, test intradermic cu toxoplasmină) se tratează cu spiramicină (Rovamicină) (50 mg/kg, de 2 ori pe zi — timp de 30—45 zile), sau pirimetamină (daraprim) — 50 mg/24 ore (6 săptămîni) sau sulfadiazină 3 g/24 ore (6 săptămîni). Prin tratamentul cu spiramicină se poate scădea numărul cazurilor de infecție congenitală la 50‰.

La nou-născut, după ziua a 7-a de viață se face tratament cu pirimetamină 1 mg/kg/24 ore sau sulfadiazin 0,1 g/kg/24 ore (cure de 20 zile).

2.11.7.6.4. Infecția herpetică (herpex simplex virus - HSV)

Infecția genitală cu tipul II (HSV—2, mai rar cu HSV—1 sau tipul 1) este sursa majoră de contaminare pentru nou-născut. Infecția herpetică se poate manifesta la nou-născut sub o formă diseminată și una localizată (cu prognostic diferit) (vezi și Pediatrie, vol. 4, pag. 594).

Forma diseminată fără implicarea SNC produce o mortalitate de aproape 90% și la puținii supraviețuitori sechelele sînt rare. În cele cu implicarea SNC, mortalitatea este 70%, dar sechelele sînt frecvente.

Forma diseminată de infecție cu HSV afectează întîi ficatul, glanda suprarenală și renală, dar și alte organe. Debutul bolii este la 6 — 21 zile de la naștere și se manifestă prin splenohepatomegalie, icter cu bilirubină directă, diateză hemoragică, anomalii ale SNC (convulsii). Evoluția formei diseminate este zgomotoasă, cu deteriorare rapidă a stării generale, șoc și CDI (în final).

Forma localizată poate implica și ea SNC și în acest caz mortalitatea este de 40%; sechelele sînt frecvente.

Leziunile oculare nu sînt asociate cu mortalitate, dar 40% dau sechele. În leziunile localizate la piele mortalitatea este sub 10‰.

Atingerea oculară poate fi uni- sau bilaterală (conjunctivită, keratită, chorioretinită); sechelele secundare includ cicatrice corneene, chorioretinită cu orbire și cataractă.

Leziunile izolate ale pielii sînt veziculare; ele se ulcerează rapid, punînd probleme de diagnostic. Leziunile sînt mai frecvente în regiunea perianală (în

caz de prezentație pelvină) sau pe cap (în prezentația craniană). Alte manifestări cutanate sînt reprezentate de un exantem ce apare în primele 24 ore după naștere și de peteșii (la nou-născuții cu leziuni diseminate).

Dacă herpesul apare la nou-născut în primele 24 ore după naștere, leziunea este probabil rezultatul infecției ascendente după ruperea prelungită a membranelor. Dacă se constată microcefalie sau chorioretinită în primele zile de viață, ele sugerează o infecție transmisă transplacentar.

Diagnosticul se suspectează dacă mama a avut herpes genital înainte sau în timpul sarcinii; el se asigură prin găsirea de incluzii și anticorpi fluorescenți în preparatele recoltate din leziunile cutanate. Titrul anticorpilor crește la copil.

Tratamentul preventiv constă în evitarea contactului gravidei cu personalul cu leziuni herpetice și naștere prin cezariană la gravida cu herpes genital în momentul expulsiei.

Tratamentul curativ: I.D.U. = idoxuridină 50 — 100 mg/kg/zi timp de 5 zile și citozin-arabinozid (ara-C) în formele severe. Vidarabina (ara-A) este mai puțin toxică (15 mg/kg/zi — intravenos într-o perioadă de 12 ore, timp de 10 zile). Înainte de aplicarea acestui tratament se face biopsie cerebrală, dacă nu se găsește virus în creier, tratamentul se oprește după 5 zile.

2.11.7.6.5. Sifilisul congenital

Vezi Pediatrie vol. 4, pag. 830 — 840; pag. 844; pag. 853 — 855; pag. 856 — 866).

2.11.7.7. Riscul infecției materno-fetale cu virusul hepatitei B

Avînd în vedere faptul că punerea în evidență a HBcAg *(hepatitis B „core" antigen)* și HAAg *(hepatitis A antigen)* nu reprezintă o metodă curentă de diagnostic, din punct de vedere practic, infecția materno-fetală este dominată de virusul hepatitei B, cu prezența HBsAg *(hepatitis B „surface" antigen)* în serul bolnavului sau al purtătorului asimptomatic.

Teoretic, ar trebui investigate toate femeile gravide pentru HBsAg și la nou-născuții rezultați din mame antigen B pozitive să se facă dozări repetate în primele 6 luni de viață.

În practica clinică se întîlnesc 2 posibilități:

a) Atunci cînd mama a avut o infecție acută cu virusul hepatitei B, în ultima perioadă a sarcinii sau imediat *post-partum* la 2/3 din nou-născuți reacția pentru HBsAg devine pozitivă în primele 1—6 luni de la naștere. Contaminarea se face probabil în momentul nașterii pe cale orală prin sîngele și materiile fecale materne. De asemenea HBsAg se elimină și prin lapte. La acești sugari sînt prezente modificări biochimice (transaminaze crescute) și histologice, de obicei moderate. Cînd hepatita acută maternă se produce în prima parte a sarcinii, HBsAg se evidențiază într-o proporție mai mică la nou-născut.

b) Atunci cînd gravida este purtător asimptomatic de HBsAg, transmiterea virusului la nou-născut se face mai puțin frecvent, într-o proporție de 5—35% (Gerety R. J., Schweitzer I. L.). Avînd în vedere aceste constatări se poate trage concluzia că virusul hepatitei de tip B nu trece prin placenta intactă, acest lucru este posibil numai atunci cînd prin procese de îmbătrînire placenta devine permeabilă spre sfîrșitul sarcinii.

Deși frecvența transmiterii hepatitei virale B la nou-născut este mai crescută atunci cînd infecția acută maternă se produce spre sfîșitul sarcinii, severitatea bolii la copil este mai mare atunci cînd femeia transmițătoare este doar purtătoare asimptomatică de HBsAg. Titrul HBsAg la nou-născut nu are nici o legătură cu severitatea bolii clinice. De obicei, relația este invers proporțională; titrul este foarte scăzut în forma acută și crescut în formele asimptomatice de purtătoare de HBsAg.

Prezența antigenului din sistemul „e" are complicații epidemiologice și de prognostic în hepatita cu virsu B la nou-născut. Antigenul de tip „e" se însoțește numai cu formele de hepatită B HBsAg — pozitive. Mamele purtătoare de HBsAg, asociat cu antigen „e" pozitiv vor transmite hepatita la nou-născut și, invers, mamele HBsAg-pozitive și e-negative nu vor transmite boala la făt.

Aspectele clinice a e hepatitei virale la nou-născut. Prematuritatea și distrofia intrauterină se întîlnesc frecvent la nou-născuții rezultați din mame cu hepatită acută în timpul sarcinii, fie că aceștia devin HBsAg-pozitivi sau nu. O mare parte din nou-născuții care devin HBsAg-pozitivi nu prezintă semne clinice de boală, dar au un nivel crescut al transminazelor și aspecte de hepatită cronică la puncția bioptică hepatică. În alte cazuri, nou-născuții prezintă semne clinice de hepatită acută cu icter, ficat mic, sindrom hemoragic și comă.

Prognpsticul în hepatifa neonatală este incert, însă peristența HBsAg și a antigenului de tip e-pozitiv se asociază frecvent cu hepatita cronică și ciroză.

Tratamegtul profilactic al hepatitei virale de tip B la nou-născut. Ytunci cînd mama a avut o hepatită acută în timpul sarcinii se administrează sugarului imunoglobuline, cu titrul crescut antiHBs, în doză de 0,5 ml i.m. (0,16 ml/kg); doza se repetă la interval de 1 lună.

În lipsa imunoglobulinelor hiperimune antihepatită B, se admisnistrează imunoglobuline standard în doză de 2 ml i.m. În acest mod se poate preveni apariția bolii clinice.

Atunci cînd mama este doar prutătoare cronică de HBsAg, și mai ales în prezența antigenului e-pozitiv, se va administra imunoglobulina hiperimună antihepatită B în doză de 0,4 ml/kg la naștere, urmată de încă două doze similare la interval de 4 luni. Rezultatu. imunoprofilaxiei în cazul copiilor rezultați din mame purtătoare de HBsAg este incert.

Măsuri generale de'îngrijire a nouă-născuților rezultați dinmame cu hepatita B. În perioada internării în maternitate acești nou-născuți se vor izola de ceilalți nou-născuți, se vor manevra cu mănuși și se va evita contactul cu sîngele, scuanele, urina și saliva acestora. Scutecele și lenjeria folosite la a ceștі nou-născuți se vor incinera.

Nu se va separa mama de sugarul său, atît în spital cît și la domiciliu; ea va fi instruită în sensul spălării riguroase a mîinilor înainte de manevrarea sugarului. Alimentația la sînt în aceste împrejurări este contraindicată.

În condițiile unui travaliu prelungit, cu membrane rupte de mai mult de 24 ore, lichid amniotic fetid și mamă febrilă, este posibilă infectarea fătului. Infecția fetală se manifestă sub forma unei septicemii sau a unei meningite purulente, în primele 4 zile după naștere. Nu există o corelație între numărul de ore scurs de la ruperea membranelor și creșterea riscului infecției fetale. S-a constatat, prin puncția amniotică, prezența bacteriilor în lichidul amniotic la multe femei cu membrane intacte. Este probabil ca infecția amniotică ocultă să determine ruperea membranelor și declanșarea precoce a travaliului.

Prezența modificărilor inflamatorii la nivelul chorionului și al cordonului ombilical, pozitivarea culturilor din lichidul amniotic, depistarea germenilor și a leucocitelor pe frotiul din aspiratul gastric fetal nu demonstrează prezența infecției neonatale, ci numai faptul că fătul a stat un anumit timp într-un mediu infectat.

Diagnosticul de infecție neonatală, în cadrul sindromului de infecție amniotică, se face numai în prezența unor modificări clinice, patologice, care nu pot fi explicate de evoluția travaliului și în prezența unei hemoculturi pozitive.

Numărul de nou-născuți care fac infecție în condițiile ruperii premature a membranelor cu lichidul amniotic infectat este relativ mic. Numai 7,3% din nou-născuții rezultați din nașteri cu membrane rupte de peste 24 ore prezintă modificări patologice după naștere. Rata decesului la aceeași categorie de copii este de 4,2%, iar din totalul deceselor numai 20% sînt date de infecție. Aceste date demonstrează că riscul apariției unei infecții la nou-născutul prematur dintr-o sarcină cu infecție amniotică este mai mic decît riscul apariției DRI (Detresă respiratorie idiopatică).

Numărul mic de infecții neonatale asociat cu sindromul de infecție amniotică s-ar putea explica, parțial, prin prezența în lichidul amniotic a unei proteine (*„zinc protein complex"*), cu efect antibacterian. Acest efect este inhibat de prezența meconiului în lichidul amniotic sau de o virulență mare bacteriană.

Administrarea profilactică de antibiotice la toți nou-născuții rezultați din sarcini cu membrane rupte de mai mult timp este inutilă și periculoasă.

Infecția materno-fetală de origine amniotică este rară, iar folosirea pe scară largă a antibioterapiei profilactice într-un serviciu de nou-născuți duce la creșterea cazurilor de infecție secundară, care este redutabilă.

Numai în prezența unei simptomatologii clinice care nu poate fi explicată de evoluția travaliului și pînă la obținerea rezultatului hemoculturii, se va administra, cîteva, zile penicilină G. Acest tratament are efect favorabil și asupra unei eventuale infecții cu streptococ grup B.

În condițiile sarcinii cu membrane rupte de mai mult de 24 ore, riscul infecției materno-fetale se raportează la riscul nașterii premature și la apariția sindromului de detresă respiratorie idiopatică. Dacă se poate pune în evidență, prin teste paraclinice, o bună maturare pulmonară fetală, se indică declanșarea nașterii.

Sepsis neonatorum este o boală bacteriană a nou-născuților mai mici, ce cuprinde la început torentul sanguin cu invazie secundară (posibilă) a meningelor. Incidența este 1 la 1 000 nou-născuți la termen și 1 la 250 la prematuri. *Incidența* meningitei la vîrsta neonatală este de 1 la 2 500 nou-născuți (vezi Pediatrie, vol. 5, pag. 544 și 547). *Letalitatea* este încă foarte mare la nou-născuții cu septicemie (20—75%), ca și în procentul celor ce supraviețuiesc cu handicapuri neurologice.

Începînd din 1970, *E. coli* tip K_1 și streptococul grup B reprezintă agenții etiologici cei mai frecvent întîlniți în S.U.A., în septicemia neonatală cu debut precoce, de etiologie materno-fetală.

Streptococul din grupul B este rar întîlnit în alte zone ale globului. În Spania, de exemplu, predomină *Listeria monocytogenes* și în America Latină *bacilii Gram-negativi enterali* (Salmonella etc.). *B. piocianic, E. coli, stafilococul auriu* și *b. proteus* reprezintă agenții etiologici întîlniți mai frecvent în septicemia neonatală prin infecție secundară. Aceasta este mult mai frecventă decît septicemia de etiologie materno-fetală. Ponderea septicemiei secundare în mortalitatea neonatală este mai mare, deoarece acest tip de infecție este determinat de germenii de spital (rezistenți la antibiotice) și poate îmbrăca uneori aspect epidemic.

Infecția septicemică secundară este mai frecvent întîlnită la prematuri, dismaturi, la nou-născuții cu malformații congenitale, în cazurile de aspirație de meconiu, hipoxie la naștere și hemoragie meningo-cerebrală. De asemenea, frecvența este crescută la nou-născutul care necesită terapie intensivă, cateterism al venei ombilicale sau respirație artificială. Frecvența crescută a septicemiei cu germeni Gram-negativi la nou-născut se explică, în parte, și prin faptul că IgM (suportul anticorpilor împotriva acestor microbi) nu trec prin placentă de la mamă la făt.

Afecțiuni neonatale neinfecțioase severe (DRI, hemoragia intraventriculară) se complică frecvent cu infecție septicemică. La producerea septicemiei secundare mai contribuie și următorii factori: utilizarea nerațională a antibioterapiei profilactice, încărcarea mare microbiană a serviciului (prin aglomerație și lipsa unor circuite funcționale), sterilizarea necorespunzătoare a echipamentului și rufăriei.

Diagnosticul clinic de septicemie neonatală este dificil deoarece debutul este insidios iar simptomatologia este necaracteristică putîndu-se confunda cu alte afecțiuni neonatale neinfecțioase, tulburări metabolice sau hemoragia meningocerebrală. Adesea, în momentul în care semnele clinice sînt bine conturate, diagnosticul este tardiv iar antibioterapia ineficientă. În unele împrejurări intervalul dintre debutul aparent și decesul durează numai cîteva ore.

Frecvent, diagnosticul de septicemie este sugerat de modificări minore, cum ar fi: afirmația sorei că „nou-născutul nu merge bine", aspectul „crispat" sau „obosit" al faciesului, moderată cianoză perioralâ în timpul gavajului sau dificultăți în alimentația la sîn. Aceste „semne clinice" manipulate de un neonatolog experimentat vor atrage atenția asupra cazului respectiv.

Tabelul 2.82

Semne clinice în septicemia neonatală (modificat după Behrman)

Modificări de termoreglare; febră hipotermie	
SNC	Tegumente
Letargie/ iritabilitate Tremurături/ hiporeflexie Convulsii Comă Bombarea fontanelei Mișcări anormale oculare Hipotonie/ hipertonie	*Rash*/ eritem Purpură Pustule Omfalită Sclerem
Ap. respirator	Sist. hematopoietic
Cianoză Geamăt Respirație neregulată Tahipnee/ apnee Tiraj	Icter (cu bilirubină directă) Sîngerare Purpură/echimoze Splenomegalie
Aparatul digestiv	Sistemul circulator
Se alimentează prost Vărsături (bilioase) Diaree Distensie abdominală Edeme ale peretelui abdominal Hepatosplenomegalie	Paloare/ cianoză/ marmorat Tegumente reci/ umede Tahicardie/ artimie Hipotensiune Edeme

Anticiparea posibilității unei infecții va avea ca rezultat supravegherea și monitorizarea nou-născutului ca și efectuarea unor explorări paraclinice pentru a se putea obiectiva debutul unei septicemii. În aceste împrejurări, judecata clinică rămîne singurul criteriu valabil în inițierea tratamentului cu antibiotice.

În lipsa hemoculturilor pozitive (de preferat repetate și cu același germene) celelalte explorări paraclinice au numai rol de susținere a diagnosticului de septicemie neonatală (descrierea modificărilor paraclinice a fost făcută în capitolul anterior) (tabelul 2.83).

Tabelul 2.83

Valorile normale ale leucocitelor și ale chimismului LCR la nou-născut (după Sarff)

	nou-născut la termen	nou-născut prematur
Nr. de leucocite/ mm³	0—32	0—29
Proteine (mg/100 ml)	20—170	65—150
Glucoză (mg/100 ml)	34—119	24—63
Raportul glucoză LCR/ glucoză sînge (%)	80	75

La orice nou-născut cu semne nespecifice de infecție se vor face prelevări bacteriologice (sînge, urină, LCR, (tabelul 2.83), stomac, scaun, nas, gît, ombilic) și se va efectua o radiografie pulmonară. De asemenea, dacă există, se va recolta și din revărsate patologice (pleural, articular).

Există 3 nivele de certitudini în diagnosticul infecțiilor sistemice neonatale:

a) *Suspiciune de septicemie.* Dacă diagnosticul de infecție este posibil, în cadrul diagnosticului diferențial se fac prelevări bacteriologice și nou-născutul se urmărește cu grijă. Prematurii și nou-născuții bolnavi de alte boli neinfecțioase, trebuie tratați imediat (nu se poate „aștepta" pentru un diagnostic definitiv, deoarece acești nou-născuți sînt mai puțin rezistenți la *stress*-ul adițional al infecției).

b) *Septicemie probabilă.* Dacă diagnosticul prezumtiv de infecție e făcut (bazat pe date clinice, sau la un nou-născut cu stare generală gravă la care infecția poate fi prezentă), se fac prelevări bacteriologice și se tratează cu antibiotice. Dacă diagnosticul de septicemie se dovedește ulterior incorect, antibioticele se opresc.

c) *Septicemie dovedită* (cînd culturile bacteriologice sau alte mijloace de diagnostic au pus în evidență un germen patogen sau condiționat patogen).

Tratamentul cu antibiotice va fi început fără a se aștepta izolarea germenilor prin hemoculturi și testarea sensibilității lor. Se va administra inițial o asociație de antibiotice bactericide, al cărui spectru de acțiune va acoperi flora microbiană mai des întîlnită în septicemia neonatală. Asocierea de ampicilină-gentamicină este de obicei eficientă. O dată cu pozitivarea hemoculturilor și cu testarea sensibilității germenului respectiv, se va ajusta formula de antibioterapie în funcție de aceasta, dacă nu există contraindicații mari între rezultatele de laborator, evoluția cazului și ecologia serviciului. Tratamentul cu antibiotice se administrează pe cale intravenoasă; durata tratamentului este de cel puțin 14 zile. În septicemia însoțită de meningită durata tratamentului cu antibiotice este de cel puțin 3 săptămîni iar în cea însoțită de osteită, artrită septică sau pielonefrită-6 săptămîni. La tratamentul antiinfecțios se adaugă următoarele măsuri:

— întreruperea alimentației orale și instituirea unei perfuzii;

— dilatarea gastrică și hiperproducția de mucus necesită golirea stomacului, pentru a se împiedica aspirația lichidului de vărsătură în căile respiratorii;

— menținerea unei temperaturi constante a mediului ambiant;

— administrarea de oxigen în prezența semnelor clinice de hipoxie sau a scăderii PaO_2;

— corectarea acidozei metabolice și menținerea echilibrului hidroelectrolitic (tendință la hiponatremie);

— monitorizarea electronică a semnelor vitale; detectarea și tratamentul precoce al crizelor de apnee;

— exsanguinotransfuzie cu sînge proaspăt, recoltat pe heparină, înlocuind 40% din sîngele nou-născutului în scopul unui aport de factori opsonizanți;

— depistarea precoce și tratarea șocului, a hemoragiei suprarenale, a CDI, a hipoglicemiei, hipocalcemiei, a hiponatremiei și a insuficienței cardiace congestive.

2.11.7.9. MENINGITA PURULENTĂ

Prezența meningitei trebuie suspectată la orice nou-născut cu septicemie (vezi Pediatrie, vol. 4, pag. 544 și 547).

Frecvența meningitei purulente la nou-născutul la termen este de 0,5‰ din totalul nașterilor și de 1,5‰ la prematuri. În 1/3 din cazuri, septicemia neonatală se asociază cu meningita purulentă. Cheia diagnosticului în meningita purulentă o constituie efectuarea punctiei lombare la cea mai mică suspiciune.

Semnele clinice sînt nespecifice în meningita purulentă și sînt asemănătoare cu cele din septicemia neonatală. Spre deosebire de copilul mai mare, în meningita neonatală febra și bombarea fontanelei și constipația pot lipsi, iar redoarea cefei este înlocuită uneori cu hipotonie. În schimb plafonarea, paraliziile oculare, spasmele globilor oculari și dispariția reflexelor neonatale cresc suspiciunea de meningită. Examenul LCR este indicat la orice prematur care nu evoluează favorabil, și este obligatoriu în prezența modificărilor de tonus, a crizelor convulsive și a fontanelei sub tensiune.

Elementul esențial de diagnostic este punerea în evidență a germenilor în LCR. Hemocultura este pozitivă în 70% din cazurile de meningită purulentă. În cazul în care PL se efectuează după un tratament anterior cu antibiotice, și cînd rata de izolare a germenilor este mică, detectarea antigenului specific prin contracurent-imunoelectroforeză poate stabili diagnosticul etiologic.

În primele 4 zile după naștere, meningita purulentă este produsă mai frecvent de *E.coli tip* K_1 și de streptococul grup B tipul III. Meningita cu *Listeria monocytogenes* se distinge prin răspunsul mononuclear în L.C.R. în contrast cu predominența polimorfonuclearelor din meningitele de alte etiologii. La nou-născutul cu patologie gravă neinfecțioasă, septicemia secundară se poate asocia cu meningită purulentă. În aceste împrejurări agentul etiologic este reprezentat mai frecvent de b. piocianic, izolat adesea din apa incubatoarelor.

Atunci cînd meningita purulentă la nou-născut recidivează, acest lucru se poate datora: prezenței unei anomalii anatomice a craniului sau la nivelul coloanei vertebrale (sinus dermal); unor depozite de fibrină la baza craniului reziduale de la meningita originară; unei colecții subdurale sau abcese mici, nevindecate complet.

Tratamentul cu antibiotice este în funcție de germenii izolați și de sensibilitatea acestora. În meningita cu *E.coli:* ampicilină + + gentamicină/colimicină intrarahidian; *B.piocianic:* ampicilină + gentamicină/carbenicilină intrarahidian; *Streptococul grup B:* penicilină + rifampicină. O dată ce agentul microbian a fost identificat și sensibilitatea sa la antibiotice determinată, este preferabil să se administreze un singur agent antiinfecțios (și anume cel mai activ) decît asociații de antibiotice. Astfel, ampicilina, singură, este recomandabilă în infecțiile cu Listeria și enterococ, iar penicilina, singură, în infecțiile cu streptococ B. O excepție reprezintă tratamentul meningitei coliforme în care se recomandă combinație de ampicilină + aminoglicozid (timp de 3 săptămîni, sau mai mult) din cauza dificultății atingerii nivelului bactericid în LCR.

Studii recente arată că administrarea intrarahidiană sau intraventriculară a gentamicinei (în meningita cu germeni enterici) nu prezintă avantaje (dimpotrivă, administrarea intraventriculară a acestui antibiotic crește mortalitatea de 3 ori).

Pentru a realiza o concentrație mare a antibioticelor în LCR, există două soluții, ambele cu efecte secundare nedorite:

a) Administrarea intrarahidiană a antibioticelor care nu trec bariera hematocerebrală, riscul fiind reprezentat de efectul toxic cerebral: crize convulsive, stop respirator, porencefalie.

b) Administrarea unui antibiotic ce difuzează bine în LCR: cloramfenicolul. Folosirea cloramfenicolului a fost reevaluată. Avînd în vedere riscul inhibării medulare, tratamentul cu cloramfenicol la nou-născut se face cu doze scăzute și numai în condițiile unei stricte monitorizări a concentrației serice. Cloramfenicolul este bacteriostatic și asocierea cu gentamicină este nerecomandabilă în infecțiile cu b.coliformi. Hemoculturile, culturile LCR, uroculturile se repetă după 24—36 de ore de la începerea tratamentului. Persistența hemo- sau uroculturii pozitive arată fie că germenul este rezistent la antibioticele administrate, fie că sînt focare de infecție sechestrate ce necesită drenaj chirurgical.

În afara tratamentului antiinfecțios, se administrează un tratament de susținere a funcțiilor vitale și de corectare a tulburărilor metabolice, asemănător cu cel din septicemie. Tratamentul crizelor convulsive: fenobarbital 10 mg/kg/doză intramuscular sau lent intravenos (fiind totul pregătit pentru intubare în cazul unei inhibiții respiratorii); doza se poate repeta după 8—12 ore.

Mortalitatea în meningita purulentă a nou-născutului este în funcție de agentul etiologic și de precocitatea instituirii tratamentului cu antibiotice. Mortalitatea este mai mare în meningitele cu germeni Gram-negativi și se corelează cu: nivele crescute ale albuminorahiei, cu prezența ventriculitei, persistența microbilor în culturile din LCR și o pleiocitoză mai mare de 10 000—15 000/ml.

Rata mortalității în funcție de agentul etiologic este următoarea: b. piocianic 100%, *E.coli* 60%, streptococ B 20%. Tratamentul precoce, în primele două zile de la debutul bolii, este urmat de o rată de vindecare crescută; peste acest interval tratamentul este tardiv. Meningita purulentă la nou-născut evoluează adesea cu ventriculită; aceasta crește rata de mortalitate și rata sechelelor. La copiii care supraviețuiesc după meningită purulentă, frecvența sechelelor neurologice este de 40%. Sechelele sînt reprezentate de întîrziere mintală, epilepsie și hidrocefalie. Studii pe termen lung ale supraviețuitorilor au arătat că 10% din copii au sechele severe ce necesită instituționalizare, 30% se situează sub normele dezvoltării neuropsihice și 60% au anomalii EEG cu sau fără convulsii. Unii copii rămîn cu tulburări de limbaj.

2.11.7.10. INFECȚIA CU STREPTOCOC B

În ultimii ani s-au înregistrat mai frecvent infecții neonatale cu *streptococcus agalactiae*, datorită fie creșterii reale a numărului de infecții, fie perfecționării tehnicilor de izolare ale acestui microb. Este vorba de un streptococ β-hemolitic Lancefield grup B. Grupul de streptococi B a fost divizat în 5 tipuri, toate avînd un polizaharid care conține ramnoză și alte polizaharide specifice de grup. Acidul sialic este prezent în grupul Ia, Ib și III. Acidul sialic se găsește și în capsula *E. coli* K1, ambii microbi prezentînd un tropism special pentru meninge. Rata de purtători materni este de 30%; colonizarea nou-născutului de la mamă este frecventă, concordanța dintre perechea mamă-nou-născut fiind de 70%. Frecvența purtătorilor în rîndul personalului de îngrijire este tot de 30%.

Streptococul B produce la nou-născut două sindroame clinice deosebite:

A. *Forma precoce*, produsă prin infecție materno-fetală, este dată de tipul I și II. Boala poate avea aspectul unei septicemii sau bronhopneumonii congenitale. Rata mortalității infantile este de 70%. Uneori diagnosticul diferențial cu detresă respiratorie idiopatică este foarte dificil de făcut (tabelul 2.84).

Tabelul 2.84

Diagnosticul diferențial între pneumonia cu streptococ B și DRI (după Albow)
(detresa respiratorie idiopatică)

Semne clinice	Infecție cu streptococ B	DRI
Greutate la naștere	greutate mică	greutate mică
Vîrstă gestațională	34 săptămîni	32 săptămîni
Membrane rupte peste 12 h	50%	10%
Coci în aspiratul gastric	100%	0
Debutul simptomelor sub 3 ore	90%	90%
Apnee precoce	90%	0
Șoc precoce	90%	0
Presiunea maximă inspiratorie folosită la respirator (cm apă)	36±3	63±6
Hemocultură (+) pt. streptococ	100%	0
Alte culturi (+) pt. streptococ	90%	0
Mortalitate	100%	50%

B. *Forma tardivă* de infecție neonatală cu streptococ B apare după 10—50 zile de la naștere și este produsă de tipul III. Boala se manifestă sub forma unei meningite purulente, cu rată mică de mortalitate infantilă (20%). Infecția streptococică poate prezenta și alte forme clinice în perioada neonatală: osteomielită, celulită, etmoidită.

Tratamentul antiinfecțios în septicemia cu streptococ B se face cu penicilină G, durata tratamentului fiind de 2 săptămîni. În formele rezistente, doza de penicilină se crește la 250 000 u/kg/zi și se asociază cu gentamicină. S-a încercat profilaxia septicemiei cu streptococ B prin administrarea unei doze unice de penicilină după naștere; rezultatele nu sînt concludente.

2.11.7.11. INFECȚIA CU ESCHERICHIA COLI TIP K_1

E. coli tipul capsular K_1 produce 80% din septicemii și 40% din meningitele purulente la nou-născut. Capsula K_1 conține acid sialic, cu tropism pentru meninge. *E. coli* se poate izola în coprocultură la 40% din totalul femeilor gravide și la 30% din nou-născuți. Colonizarea fetală se produce în primele 3 zile după naștere cu o rată de concordanță materno-fetală de 70%. Colonizarea cu *E. coli* a intestinului prematurului se face mai tardiv, iar procentul de colonizare cu *E.coli* K_1 este mai mic la nou-născutul alimentat cu lapte matern.

Severitatea meningitei purulente este dată de prezența tulpinei K_1. Rata de mortalitate în infecțiile cu tulpina K_1 este mai mare decît în infecțiile cu alte tulpini de coli. Această agresivitate a tipului K_1 se explică prin rezistența acestuia la fagocitoză și opsonizare.

2.11.7.12. INFECȚIA CU LISTERIA MONOCYTOGENES

Cu toate că *Listeria monocytogenes* se izolează din col și vagin la 4% din femeile care nasc, infecția neonatală este, relativ, rar întîlnită. Contaminarea nou-născutului are loc în timpul nașterii.

Din punct de vedere clinic, infecția cu Listeria se manifestă la nou-născut sub forma unei septicemii cu *debut precoce*, în primele 6 zile de viață. În S.N.C., ficat, splină și intestine se produc focare de necroză cu diseminare de tip miliar. Semnele clinice principale sînt pneumonie, meningită și hepatosplenomegalie. În *forma tardivă* de listerioză, care se poate manifesta între 3 și 5 săptămîni de la naștere, predomină meningita. Uneori, la examenul faringelui posterior se pot evidenția granuloame mici, albicioase. Aspectul radiologic miliar este specific, diferențierea de D.R.I. și de alte pneumonii neonatale făcîndu-se cu ușurință.

Pentru *stabilirea diagnosticului* se vor efectua: hemocultura și culturi din L.C.R. și urină; prezența unor germeni Gram-pozitivi în culturile efectuate din meconiu în primele 12 ore după naștere crește suspiciunea de infecție cu Listeria. Germenii se confundă adesea cu difteroizii.

Antibioticul de elecție în acest tip de infecție este ampicilina, în doză de 200 mg/kg/zi.

Mortalitatea este crescută, în special, în formele cu meningită. Infecția cu Listeria se poate complica, la nou-născut, cu sindromul de persistență a circulației fetale.

2.11.7.13. INFECȚIA URINARĂ

Vezi Pediatrie, vol. 3, pag. 290—291.

2.11.7.14. OSTEOMIELITA

Este rară la nou-născut și aproape totdeauna secundară septicemiei. *Agenții etiologici* mai frecvent întîlniți în osteomielită, în perioada neonatală, sînt stafilococul auriu, streptococul B și *E. coli*. Cel mai frecvent sînt afectate oasele lungi. Boala se manifestă *clinic* prin lipsa miș-

cărilor spontane ale unui membru, mobilizarea pasivă dureroasă a segmentului respectiv și tumefierea țesuturilor moi din zona metafizară. Uneori, boala poate avea aspect septicemic.

Hemocultura este adesea pozitivă. Modificările osoase radiologice devin evidente precoce. În cazul depistării unui focar de osteomielită, se vor face radiografii la nivelul tuturor oaselor lungi pentru că, frecvent, se asociază localizări multiple.

Tratamentul antiinfecțios se face cu penicilină semisintetică și durează 4—6 săptămîni. Segmentele afectate se imobilizează în aparat gipsat pe toată durata tratamentului antiinfecțios. Cînd artrita septică este prezentă, se indică drenaj chirurgical. Afectarea cartilajului de creștere de la nivelul metafizei femurale proximale poate duce la scurtarea membrului respectiv.

2.11.7.15. INFECȚII CUTANATE

Impetigo bulos al nou-născutului (Dermatita pemfigoidă). Este o infecție secundară a nou-născutului cu stafilococ auriu hemolitic. Boala se manifestă clinic prin apariția unor bule de dimensiuni variabile pe toată suprafața corpului. Conținutul unei bule este la început clar și devine apoi purulent. Bula se rupe cu ușurință lăsînd în loc o ulcerație superficială a tegumentelor de culoare roșie. Boala poate apărea din ziua a 3-a de la naștere și poate evolua în pusee de erupție succesive pînă la 4 săptămîni. Totdeauna starea generală a nou-născutului se menține bună.

Tratamentul este numai local cu pudre conținînd antibiotice.

Contagiozitatea este foarte mare. Modul de transmitere este direct prin mîinile personalului de îngrijire și prin scutece. Apariția acestei infecții cutanate într-o secție de nou-născuți concordă cu creșterea numărului general de infecții stafilococice din secția de lăuzie.

Sindromul pielii opărite *(scalded skin syndrome)* de etiologie stafilococică include un spectru de boli, produs de mai multe tulpini de stafilococi coagulazopozitivi (nu numai de tipul fagic 1 și 2, cum se credea înainte), care elaborează o toxină exfoliativă. În acest grup de boli, la nou-născut, este inclusă *boala Ritter (dermatita exfoliativă generalizată — care este o formă mai severă de infecție cutanată)*. După un debut brusc cu eritem generalizat, stratul superficial al epidermei se zbîrcește și se detașează la cele mai mici apăsări (semnul Nikolsky), apoi apar bule mari, confluente, flașe, pline cu lichid clar, care se sparg. Lambouri mari de epidermă se descuamează lăsînd denudate suprafețe întinse ale tegumentelor (roșii-strălucitoare, zemuinde).

Tratamentul se face cu băi dezinfectante cu permanganat de potasiu 1/5 000—1/10 000 și terapie cu antibiotice sistemice (eventual peniciline semisintetice penicilinazo-rezistente: oxacilină, cloxacilină) pentru eradicarea infecției cu stafilococi producători de toxină (care nu se izolează de pe piele, ci din alte zone).

2.11.7.16. CONJUNCTIVITA

Hiperemia palpebrală și secreția purulentă la nivelul conjunctivelor, în primele 24 de ore, se datorește iritației produse de nitratul de argint (sol. 1%) instilat la naștere în sacul conjunctival în scopul profilaxiei oftalmiei gono-

cocice. O secreție conjunctivală apărută după 24 ore, și însoțită de edem palpebral marcat, poate fi datorită gonococului. Culturile și frotiul pentru izolarea germenilor sînt obligatorii. Infecția fetală se poate produce în cursul progresiei prin canalul genital infectat sau din lichidul amniotic infectat. Diagnosticul bacteriologic al infecției gonococice este dificil putîndu-se face confuzia între *Neisseria gonorrhoeae* și *Mimma polimorpha* sau alte Neisserii nepatogene.

Tratamentul general al conjunctivitei gonococice se face cu penicilină G 50 000 u/kg/zi, timp de 7 zile. Tratamentul local se face cu soluție de sulfacetamid 10% în instilații repetate oculare în infecțiile negonococice; cînd infecția gonococică este suspectată, local se instilează picături de penicilină (2 500 u/ml). În lipsa tratamentului există pericolul ulcerației corneene și al panoftalmiei gonococice.

2.11.7.17. MONILIAZA (mugue)

Infecția cu *Candida albicans* poate fi dobîndită în timpul expulziei, din flora vaginală. Fungii mai pot fi prezenți în cavitatea bucală a adulților sănătoși. Nou-născutul poate fi contaminat printr-o igienă defectuoasă a alimentației.

Leziunile se găsesc în gură, dar uneori se răspîndesc în esofag și stomac. Uneori, tegumentele perianale sînt invadate de candida. Rareori, boala este hematogenă cu leziuni în creier și rinichi. Moniliaza pulmonară ce apare uneori la adulți tratați cu antibiotice cu spectru larg, este rară la nou-născut.

Leziunile bucale constau în depozite mici albicioase, verzui pe limbă, mucoasa bucală, gingii și regiunea palatină. Pot fi deosebite de cheagurile de lapte prin aceea că nu pot fi la fel de ușor îndepărtate (cu un tampon de vată). *Frotiul bucal* fixat și colorat în albastru de metilen arată micelii și spori. *Muguet*-ul nu este o boală severă determinînd numai dificultăți de alimentație, dar la prematuri sau sugarii debilitați poate provoca moartea.

Tratamentul se face prin atingerea mucoasei bucale de mai multe ori pe zi, cu o vată îmbibată în soluție de bicarbonat de sodiu 4%, sau prin instilarea în gură a 1 ml de soluție apoasă 0,5% proaspăt preparate de violet de gențiană 0,5% — de 3 ori pe zi, timp de 3 zile (J. Hutshinson). În cazurile rezistente se recurge la stamicin (nistatin) în formă lichidă (pulbere suspendată în apă) 100 000 U la 4 ore, timp de 7—10 zile (J. Hutchinson).

2.11.7.18. OMFALITA

Agentul etiologic este reprezentat de stafilococul auriu. Poarta de intrare a germenilor este suprafața de secțiune a bontului ombilical sau inserarea unui cateter în vasele ombilicale. Riscul de omfalită este mai mare în cateterizarea venei ombilicale (riscul de hemoragie fiind mai mare în cateterizarea arterei ombilicale). Omfalita se manifestă clinic prin hiperemie și edem al regiunii periombilicale. Bontul ombilical zemuind nu este totdeauna infectat, dar este un excelent mediu de cultură și reprezintă o poartă „ușoară" de intrare a germenelui în sînge (pentru recunoașterea infecției ombilicale de mare importanță este prezența eritemului periombilical și a unui miros fetid al bontului).

Tratamentul omfalitei se face cu oxacilină i.m. Tratamentul local constă în aplicarea soluției de Rivanol 1‰.

Extinderea infecției în vasele ombilicale determină prognosticul (tromboflebita septică poate duce la abcese hepatice, septicemie, tromboza venei porte).

2.11.7.19. DIAREEA EPIDEMICĂ A NOU-NĂSCUTULUI (Enterita)

Constituie un grup heterogen de boli transmisibile, cu diaree ca simptom principal, cu mare infecțiozitate pentru nou-născutul din maternitate și cu mortalitate crescută.

Etiologia este variabilă; au fost incriminați: *E. coli*, *Salmonella Shigella*, stafilococi rezistenți, streptococi D beta-hemolitici, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, adenovirusuri, echovirusuri. În unele epidemii nu s-a găsit nici un agent cauzal. Se vor efectua mai multe coproculturi în scopul evidențierii agentului responsabil.

Factori predispozanți: a) supraaglomerarea serviciului de nou-născuți; b) lipsa de curățenie în îngrijirea copiilor (lipsa spălării corecte a mîinilor); c) lipsa tehnicilor aseptice în prepararea alimentației (în secțiile de prematuri); d) manipularea excesivă a nou-născuților și expunerea lor în secții „deschise"; e) purtători de germeni patogeni printre personal.

Clinica variază de la o izbucnire la alta. Trăsăturile generale sînt:

— *perioada de incubație* de 1—4 zile, dar poate fi de 2—3 săptămîni (sugarii ce au ieșit din maternitate se internează în secția de pediatrie cu diaree);

— *perioada de invazie* poate fi de cîteva ore sau zile și se caracterizează prin: anorexie, refuzul alimentației, scăderea în greutate, vărsături, distensie abdominală, schimbare în caracterul scaunelor;

— *perioada toxică:* izbucnirea diareei la mai mulți nou-născuți din secție, cu scaune apoase frecvente, explozie, cu deshidratare rapidă, acidoză, șoc; oligurie, febră mică sau hipotermie. Scaunele la început sînt galbene și semilichide, apoi devin apoase, verzi, cu mucus și cresc ca frecvență.

Hiperpneea este absentă în ciuda acidozei severe. Uneori, în cîteva ore de la debut se dezvoltă tabloul clinic de toxicoză alimentară, cu deshidratare severă, ochii înfundați în orbite, fontanela deprimată, suturi încălecate, abdomen excavat, cornee opacifiată și comă. Extremitățile, buzele și urechile pot fi reci și cianozate datorită insuficienței circulatorii periferice.

Există hemoconcentrație. Șocul hipovolemic poate apărea la prematuri înainte de apariția diareei (ileus dinamic!). În unele cazuri scaunele sînt apoase și lipsite de materii fecale, încît pot fi absorbite de scutece și confundate cu urina.

Transmisiunea agentului patogen se face pe cale fecal-orală. Gravitatea nu depinde atît de un anumit germen, cît de factori ce țin de vîrsta neonatală; imunitatea slabă, rezerve mici de apă și electroliți, mecanisme homeostatice slab dezvoltate (de exemplu lipsa hiperpneei, în prezența acidozei metabolice).

Complicații: otită medie, bronhopneumonie, septicemie (în infecțiile cu *Salmonella* și *E. coli*), meningită purulentă, peritonită.

Prognostic: rezervat (mortalitate mare 10%—15%).

Măsuri pentru împiedicarea răspîndirii germenilor transmisibili în secția de nou-născuți: a) anunțarea organelor sanitare (Centrul sanitaro-antiepidemic); b) închiderea maternității și a serviciului de nou-născuți; c) nou-născuții bolnavi vor fi izolați, iar contacții vor fi carantinați; surorile care îngrijesc de nou-născuții bolnavi (izolați) nu vor îngriji și nou-născuții sănătoși și nu vor intra în biberonerie; d) cei externați (după contactul cu un bolnav) vor fi atent urmăriți acasă; e) examenul atent al surselor de apă, spălătorie, biberonerie, circuitul scutecelor murdare va fi urmărit cu mare grijă; f) după spălare, rufăria pentru nou-născuți trebuie să fie autoclavată; g) examenul bacteriologic la mame și personal (coproculturi și culturi naso-faringiene de la nou-născuți și personal); g) în cazurile cu evoluție fatală, autopsie completă cu prelevări bacteriologice; i) epidemia poate fi stăpînită de la primele cazuri, dacă există un schimb de informații între secția de nou-născuți și secția de pediatrie (internarea a 2—3 nou-născuți, abia ieșiți din maternitate, în secția de pediatrie, pentru diaree, poate constitui debutul unui episod epidemic în maternitate; j) ori de cîte ori mai mult de 2 nou-născuți internați într-o secție de prematuri prezintă scaune diareice, trebuie luată în considerație posibilitatea unui episod epidemic.

Tratamentul constă în reechilibrarea hidroelectrolitică pe cale parenterală; perfuzia endovenoasă se începe cu dextran 10 ml/kg, în 30 min (pentru reducerea colapsului), bicarbonat de sodiu 2—4 mEq/kg — în soluție glucozată 5% (timp de 30—60 min.), după care în următoarele 8 ore se face înlocuirea pierderilor hidroelectrolitice cu soluția de glucoză 5%, la care se adaugă în funcție de gravitatea deshidratării și de evaluarea clinică a pierderilor electrolitice ClNa (6—8 mEq/kg), ClK (2 mEq/kg), Calciu gluconic (1—2 mEq/kg). În următoarele 16 ore se administrează tot pe venă rația de întreținere.

Reluarea alimentației pe cale bucală se face după 24—48 de ore, cu cantități mici de lapte de mamă. Concomitent se reduc lichidele administrate intravenos.

Tratamentul cu antibiotice. În infecția cu *E. coli*-colimicină (100 000—150 000 u/kg/24 ore — în 4 prize pe zi) timp de 7 zile. În cazuri severe, în care sînt suspiciuni pentru o complicație septică se adaugă ampicilină (200—300 mg/kg/zi) + gentamicină (5—7 mg/kg/zi) intramuscular în 2 doze/zi.

Este indicat tratamentul cu colimicină și la purtătorii de *E. coli* enteropatogen, pentru că ei pot reprezenta o sursă de infecție pentru alți nou-născuți.

2.11.7.20. PNEUMONIA

Pneumonia poate fi prezentă la naștere sau poate apărea postnatal. Etiologia cea mai frecventă în ambele eventualități este *streptococul B* și *Listeria monocytogenes*. Ambii germeni pot produce pneumonie și septicemie fulminantă cu evoluție letală în cîteva ore.

Nou-născutul prezintă tahipnee, geamăt, retracții intercostale moderate și apnee. Tusea și febra pot fi absente (prematurul are hipotermie). Semnele fizice de condensare sînt rareori prezente. Pneumonia la nou-născut se poate complica cu semne de insuficiență cardiacă și cu semne neurologice de hipoxie (hipotonie, tremurături, convulsii).

2.11.7.21. FACTORI FAVORIZANȚI ȘI MIJLOACE DE COMBATERE A INFECȚIILOR SECUNDARE ÎN SERVICIILE DE NOU-NĂSCUȚI

Infecțiile secundare în serviciile de nou-născuți sînt produse mai frecvent de următorii germeni: stafilococul auriu, streptococul grup A, *Escherichia coli* (enteropatogen), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, specii de *Salmonella*, *Serratia marcescens*. Dintre virusuri amintim: adenovirusurile, virusuri paragripale, virusul sincițial respirator, Echo. Este de remarcat că germeni cu mod de transmitere recunoscut aerogen, cum ar fi pneumococul, *Hemophilus influenzae* și meningococul sînt rar implicați în infecțiile secundare la nou-născut.

În declanșarea infecțiilor cu caracter epidemic în maternitate modul de transmitere directă a germenilor prin intermediul mîinilor personalului de îngrijire, al mamelor infectate și a echipamentului contaminat joacă un rol mult mai important decît transmiterea indirectă prin intermediul altui nou-născut bolnav sau transmiterea aerogenă.

Bacteriile care sînt implicate în infecția epidemică în secțiile de nou-născuți au anumite caracteristici: posedă capacitatea de a supraviețui și de a se multiplica în mediul înconjurător, capacitatea de a coloniza tegumentele și de a produce boli digestive.

Creșterea concentrației bacteriene în probele de „autocontrol" bacteriologic recoltate din serviciu nu concordă adesea cu apariția infecțiilor la nou-născuți. Cel mult, acest „autocontrol" bacteriologic reprezintă un test indicator al nerespectării anumitor măsuri de prevenire a infecției, cum ar fi spălarea mîinilor. Se recomandă recoltarea obligatorie de probe bacteriologice periodic numai din aparatele de respirat, preparate dietetice și de verificare a sterilității. În condițiile în care în serviciu apar infecții cu caracter epidemic, indicațiile de recoltare a probelor bacteriologice se extind.

De pe mîinile personalului se poate izola o floră microbiană permanentă, cu virulență scăzută, care nu se îndepărtează prin spălare și o floră tranzitorie, achiziționată prin contact, care de obicei este patogenă și care se îndepărtează prin spălare.

Aproximativ 15—20% din personalul de îngrijire este purtător tranzitoriu de stafilococ auriu în nas. Numai un mic procent de purtători răspîndesc stafilococul, iar dintre aceștia, numărul de „tulpini virulente" (depistate prin tipizare bacteriologică) este foarte mic. Vor fi tratați numai purtătorii de stafilococ auriu cu potențial mare de diseminare a tulpinilor virulente. Tratamentul cu antibiotice pe cale generală a acestor purtători este ineficient; tratamentul local, prin aplicarea zilnică intranazal de unguent cu Negamicină dă rezultate bune în 80% din cazuri.

Pentru prevenirea și combaterea infecțiilor în secția de nou-născuți recomandăm următoarele măsuri:

A. Nu vor veni în contact cu nou-născuții următoarele categorii de mame și personal: febrile, cu infecții respiratorii, cu gastroenterite și infecții cutanate.

B. Se vor izola în camere separate următorii nou-născuți: a) cu infecții digestive cu E. coli; *b) cu infecții virale; c) cu supurații. Pentru evitarea infecțiilor încrucișate, diagnosticul va fi cît mai precoce. Izolarea se va păstra*

pînă în momentul externării din maternitate. Chiar cele mai „neînsemnate" infecții sînt potențial periculoase și constituie o indicație de izolarea copilului.

C. S-a constatat că izbucnirile epidemice sînt precedate de o supraaglomerare a maternității și de o supraîncărcare a activității corpului medico-sanitar. Este recomandabil să se evite internările peste un anumit număr „de siguranță".

D. Antibioticele trebuie utilizate în mod rațional. Apariția unor tulpini rezistente de germeni ține, parțial cel puțin, de întrebuințarea nerațională a antibioticelor, pentru afecțiuni minore ce se vindecă spontan. Justificarea acestei utilizări neraționale a antibioticelor provine uneori din faptul că echipa de medici și surori e depășită de numărul de internări și nu găsește timp pentru observații clinice repetate ale nou-născutului cu risc. Antibioticele nu se vor da fără control adecvat de laborator. Antibioticele nu vor fi utilizate ca un înlocuitor al măsurilor de asepsie de rutină! (J. Hutchison).

E. Se vor izola contacții bolnavilor de mai sus pînă la externare.

F. Orice echipament care vine în contact cu nou-născuții se va folosi numai pentru un singur caz și se va dezinfecta de cîte ori va fi refolosit. Cel mai eficient mijloc de sterilizare pentru seringi, mănuși, biberoane și scutece este autoclavarea. Respiratoarele și echipamentul care conține piese de cauciuc și plastic se vor steriliza cu aethylen-oxid sau formaldehidă.

G. Incubatoarele vor fi spălate zilnic cu detergenți și apoi șterse cu soluții antiseptice (cloramină, Tego).

H. Tuburile de cauciuc și umidificatoarele pentru oxigen vor fi sterilizate și schimbate după 24 ore de folosire.

I. Apa din incubatoare va fi sterilă și se va schimba la 24 ore.

J. Medicii și surorile vor purta halate cu mînecă scurtă pentru a se putea spăla pînă la cot și pentru a putea manipula nou-născutul din incubator. În cazul manipulării nou-născutului infectat se va schimba halatul pentru fiecare caz. Portul calotei și al măștii de bumbac sînt inutile dînd o falsă senzație de securitate. Pentru ca o mască să fie eficientă trebuie să fie confecționată din fibre de celuloză, să acopere nasul și să fie schimbată foarte des. În locul portului obligatoriu al măștii este mult mai eficient ca personalul cu boli acute respiratorii să fie îndepărtat temporar de la îngrijirea nou-născutului.

K. Spălarea mîinilor înainte de manevrarea fiecărui nou-născut este cea mai importantă măsură de prevenire a infecției la nou-născut.

Spălarea mîinilor și a tegumentelor nou-născutului cu substanțe antiseptice nu este necesară, uneori putînd apărea efecte toxice prin absorbția transcutanată a substanței (hexaclorofen).

L. Alimentația cu lapte uman proaspăt, care are multe proprietăți antibacteriene.

2.11.7.22. TRATAMENTUL INFECȚIILOR NOU-NĂSCUTULUI

Este rezumat în tabelul 2.85

Tabelul 2.85

Utilizarea antibioticelor la nou-născut

Antibioticul	Doza la prematur și nou-născut la termen în prima săptămînă	Doza la nou-născut la termen mai mare de o săptămînă	Reacții adverse
Penicilina G	50 000—100 000 u/kg/zi, i.m./i.v. la 12 ore	100 000—200 000 u/kg/zi i.m./i.v. la 8 ore	nu prezintă
Ampicilina	50—100 mg/kg/zi i.m./i.v. la 12 ore	150—200 mg/kg/zi i. m./i.v. la 12 ore	crește valoarea transaminazelor, eozinofile, iritabilitate
Meticilina Oxacilina Nafcillina	100 mg/kg/zi i.m./i.v. la 8 ore	200 mg/kg/zi i.m./i.v. la 6 ore	nefrită cu hematurie și creșterea azotemiei creșterea transaminazelor
Carbenicilin	250 mg/kg/zi i.m./i.v. la 8 ore	300 mg/kg/zi i.m./i.v. la 6 ore	transaminaze crescute, alterarea trombocitelor
Cephalotin Cephalosporine	50 mg/kg/zi i.m./i.v. la 8 ore	100 mg/kg/zi i.m./i.v. la 6 ore	transaminaze crescute, agravează insuficiența renală, test Coombs pozitiv
Kanamicină	15 mg/kg/zi i.m. la 12 ore	15 mg/kg/zi i.m. la 8 ore	potențial nefrotoxic ototoxic; nu se va administra mai mult de 12 zile
Gentamicina	5 mg/kg/zi i. m. la 12 ore	7,5 mg/kg/zi i.m. la 8 ore	potențial nefro- sau ototoxicitate în doze mari și administrate prelungit
Tobramicina	4 mg/kg/zi i.m./i.v. la 12 ore	5 mg/kg/zi i.m./i.v. la 8 ore	nefro- și ototoxicitate
Amikacin	7,5 mg/kg/zi i.m./ i. v. la 12 ore	7,5 mg/kg/zi i.m./i.v. la 8 ore	nefro- și ototoxicitate, transaminaze crescute
Streptomicina	20 mg/kg/zi i.m.	20 mg/kg/zi i.m.	nefro—și ototoxic, colaps la doze mari
Cloramfenicol	25 mg/kg/zi i. v. la 8 ore	50 mg/kg/zi i. v. la 6 ore	inhibiție a măduvei hematogene, „sindrom „cenușiu" (se va monitoriza nivelul sanguin între 10—20 μg/ml)
Colimicin sulfat	100 000 u./kg/zi p. o. la 6 ore	100 000 u./kg/zi p.o. la 6 ore	nu prezintă
Nistatin	200 000—400 000 u./zi p. o. la 6 ore	200 000—400 000 u./zi p. o. la 6 ore	nu prezintă

2.11.8. TULBURĂRI ENDOCRINE

2.11.8.1. MODIFICĂRI ALE SECREȚIEI HORMONULUI TIROIDIAN LA FEMEIA GRAVIDĂ ȘI LA NOU-NĂSCUT

2.11.8.1.1. Hipotiroidismul congenital

Este o boală gravă a nou-născutului deoarece, în lipsa tratamentului precoce cu hormon tiroidian se produc leziuni ireversibile ale SNC. Hipotiroidismul congenital este mult mai frecvent întîlnit decît alte bolii metabolice congenitale, cum ar fi fenilcetonuria, pentru care deja se folosește un test screening la naștere. Frecvența hipotiroidismului congenital variază între 1/3 000—1/6 000 din numărul total de nașteri.

Hipotiroidismul congenital se produce prin două mecanisme principale:

a) *Prin anomalii în dezvoltarea embriologică a glandei tiroide:*
- lipsa totală a glandei tiroide *(athyreosis)*
- migrări anormale ale țesutului tiroidian *(cryptotiroidism)*.

Cryptotiroidismul (țesutul tiroidian fiind localizat mai ales la baza limbii) este de 7 ori mai frecvent întîlnit decît atiroidia. Acest țesut glandular ectopic este inapt pentru o secreție hormonală normală.

b) *Defecte congenitale ale sintezei hormonului tiroidian.* Boala se transmite autosomal recesiv, este excepțional de rară și se poate însoți de gușă la nou-născut.

În lipsa unei cantități suficiente de hormon tiroidian se produc tulburări în metabolismul și creșterea tuturor țesuturilor. La nivelul SNC, în lipsa tiroxinei, se ajunge la degenerarea neuronilor corticali cu atrofie cerebrală și tulburări de mielinizare.

Simptomatologia clinică, în afara cazurilor de atireoză, este necaracteristică la naștere și în primele luni de viață. Este de subliniat faptul că aspectul clinic de mixedem congenital (facies inexpresiv, gură mare, macroglosie, tegumente uscate și reci) se întîlnește numai în 13% din cazuri în prima lună de viață (tabelul 2.86).

Tabelul 2.86

Frecvența semnelor clinice precoce în hipotiroidismul congenital în primele luni de viață (după Lowery)

Semne clinice	Prezente la 1 lună (%)	Prezente la 3 luni (%)
Dificultăți în alimentație	62	70
Dificultăți în respirație	58	68
Icter în greutate nesatisfăcătoare	45	72
Letargie	37	64
Constipație	34	70
Mixedem „clasic"	13	40

Alte semne de hipotiroidism congenital pot fi: icter neonatal prelungit, cianoză intermitentă (în legătură cu dificultățile respiratorii), țipăt răgușit, trăsături grosolane ale feței, macroglosie, abdomen mărit de volum, hernie ombilicală, bradicardie, hipotermie (M.L. Chiswick).

În aceste împrejurări, folosirea unui test *screening* pentru punere în evidență a hipotiroidismului congenital la naștere, și instituirea unui tratament precoce, este esențială pentru prevenirea retardului mintal la acești copii.

Diagnosticul de hipotiroidism congenital, la naștere, se pune prin dozarea valorilor T_4 (tiroxinei) și a TSH *(Thyroid stimulating hormone)* în ziua 3-a de viață. Valori ale $T_4 < 6\mu$ g/100 ml și ale TSH $> 20\mu$ U/ml sînt evocatoare pentru hipotiroidism. Bineînțeles, concentrația TSH crește în ser dacă hipofiza este funcțională. Testările se fac din ziua 3-a pentru că în primele 48 de ore concentrația TSH și T_3 sînt crescute în mod fiziologic. De asemenea este crescută și concentrația T_4; concentrația T_4 în ser crește mai lent după naștere decît a T_3.

După punerea diagnosticului, *tratamentul* va fi început imediat cu 25μ g tiroxină/zi; doza se va crește treptat pînă la obținerea unor valori serice de tiroxină între 9—12 μg/ml. Doza optimă este cea mai mică doză de tiroxină ce menține nivelul TSH în limite normale. Mama trebuie să păstreze o fotografie a copilului înainte de tratament, ilustrînd stigmatele fizice.

Tabelul 2.87

Coeficientul intelectual Staford Binet (QI) în hipotiroidismul congenital în funcție de vîrsta începerii tratamentului (după Dlange)

Vîrsta (luni)	Nr. cazuri	Q.I. (%) Valori medii	Valori extreme	Q.I. > 85%
<3	9	89±14	64—107	7(78%)
3—6	16	70±20	34—97	3(19%)
>7	6	54±20	25—80	0(0%)

2.11.8.1.2. Hipotiroidismul ereditar

Se consideră că este vorba de hipotiroidism ereditar atunci cînd mama a mai avut un copil cu hipotiroidism sau cînd există antecedente familiale în acest sens. Boala se datorește tulburărilor în sinteza hormonului tiroidian sau a *thyroid binding globulin* (TBG) — globulina serică pe care se fixează tiroxina. De obicei boala se însoțește de gușă neonatală.

2.11.8.1.3. Guşa neonatală

Guşa neonatală se poate datori hipotiroidismului ereditar, tratamentului matern cu compuși iodați sau cu propiltiouracil, hipertiroidismului matern, hemangioamelor sau limfangioamelor de la acest nivel. O gușă mare poate produce dificultăți în travaliu sau compresie pe căile respiratorii fetale. Tratamentul este specific fiecărei boli în parte. Forma secundară tratamentului cu iod se remite spontan în primele 3 luni după naștere.

2.11.8.1.4. Tulburări ale secreției tiroidiene materne

În timpul sarcinii normale, cantitatea crescută de estrogeni produce modificări ale diferitelor componente ale secreției glandei tiroide. Proteinele serice transportoare de tiroxină (TBG), radiocaptarea iodului și metabolismul bazal sînt crescute. TSH nu trece prin placentă; T_4 (tiroxina), T_3 (triiodotironina) și LATS *(long-acting thyroid stimulator)* pot trece prin placentă în timpul sarcinii.

2.11.8.1.5. Hipotiroidismul matern

Femeia cu cretinism sau mixedem netratat poate duce sarcina la termen în 50% din cazuri; mortalitatea fetală și perinatală fiind mai crescută la această categorie de copii. Nou-născuții rezultați din aceste sarcini au o secreție tiroidiană normală.

Mama cu hipotiroidism juvenil, tratat sau netratat poate naște copii cu dezvoltare normală neurologică. Totuși, rata de dismaturitate la această categorie de nou-născuți este mai crescută.

2.11.8.1.6. Tiroidita maternă

Tiroidita gravidei nu afectează fătul, deși anticorpii materni antitiroidieni trec prin placentă și în secreția lactată. La această categorie de nou-născuți se vor doza, în ziua a 3-a, T_4, TSH și anticorpi antitiroidieni.

2.11.8.1.7. Hipertiroidismul matern

Frecvența bolii este de 1/2000 de sarcini. Tratamentul cu propiltiouracil și cu derivații iodați, care trec prin placentă, pot induce hipotiroidism și gușă la nou-născuți. LATS, trecînd prin placentă, poate determina tireotoxicoză neonatală.

Propranololul, administrat în hipertiroidismul matern, poate induce la făt dismaturitate, bradicardie și hipoglicemie.

2.11.8.1.8. Hipertiroidismul neonatal (tireotoxicoza neonatală tranzitorie)

Nou-născutul din mamă cu hipertiroidism netratat, prezintă la naștere tireotoxicoză indusă de LATS-matern, care trece prin placentă (LATS-*long-acting thyroid stimulator* — este imunoglobulină G). Și altă imunoglobulină care trece prin placentă poate fi responsabilă de boală (HTSI — *human thyroid stimulating imunoglobuline)*. Boala poate să apară după cîteva zile de la naștere. Semnele sînt de boală acută: agitație, apetit exagerat, concomitent cu lipsa creșterii ponderale, diaree, tahicardie, semne de insuficiență cardiacă (polipnee), protruzia și mărirea glandei tiroide. Mortalitatea neonatală în această boală este 20%.

Tratamentul constă în aport crescut de lichide și calorii, sedative, tonicardiace, propiltiouracil (PTU 5—10 mg/kg/zi) și iodură de potasiu (8 mg la 8 ore, per oral). Insuficiența cardiacă necesită digoxin. De îndată ce simptomele sînt controlate de terapie, medicamentele se scad treptat; rareori tratamentul este necesar peste vîrsta de 2 luni. Recent, propranololul (agent blocant beta-adrenergic) a fost introdus ca tratament în tiretoxicoza neonatală (1974).

2.11.8.2. NOU-NĂSCUTUL DIN MAMĂ DIABETICĂ

Introducerea insulinei în tratamentul gravidelor diabetice a făcut posibilă (într-un procent variabil), ducerea la termen a acestor sarcini. Rata mortalității perinatale la această categorie de nou-născuți depinde de stadiul de evoluție a diabetului matern (clasificarea lui White) la care se asociază prezența semnelor de prognostic nefavorabil descrise de Pedersen (tabelele 2.88, 2.89, 2.90).

Tabelul 2.88

Clasificarea diabetului matern (după White citat de Cloherty)

Stadiul A; diabet chimic; testele de toleranță la glucoză (+) înainte și în timpul sarcinii; prediabet; copii născuți morți (în antecedente) cu vîrstă gestațională peste 28 de săptămîni sau cu o greutate la naștere peste 4 kg
Stadiul B; insulino-dependent cu debut după 20 de ani și cu o evoluție de mai puțin de 10 ani.
Stadiul C; cl debut între 10 și 19 ani
c2 evoluție de 10—19 ani
Stadiul D; dl debut înainte de 10 ani
d2 evoluție de 20 de ani
d3 calcificări în vasele picioarelor
d4 retinopatie benignă
d5 hipertensiune
Stadiul E: asemănător cu D + calcificări în vasele pelvisului
Stadiul F: nefropatie
Stadiul R: retinopatie malignă
Stadiul G: repetate avorturi
Stadiul H: cardiomiopatie

Tabelul 2.89

Factori de prognostic nefavorabil al diabetului asociat cu sarcina (după Pedersen, citat de Cloherty)

1.	Pielonefrită manifestă clinic
2.	Precomă sau acidoză severă
3.	Toxemie
4.	Femeia nu cooperează în aplicarea tratamentului

Tabelul 2.90

Mortalitatea perinatală în funcție de stadiile de evoluție White și de asocierea factorilor de prognostic Pedersen în diabetul matern

Clasificare White	Factorii Pedersen prezenți	Factorii Pedersen absenți
A	17,1%	3,4%
B	17,1%	—
C	—	—
D	26,7%	9,8%
E	—	—
F	37,5%	30,8%

Moartea intrauterină a fătului se poate produce în al 2-lea sau al 3-lea trimestru de sarcină și este însoțită de acidocetoză maternă sau preeclampsie. Polihidramniosul care se întîlnește la gravida cu diabet, poate determina ruperea prematură a membranelor și nașterea prematură. În stadiul A, B și C placenta și cordonul ombilical sînt voluminoase iar în stadiul D, E și F placenta este mică și infarctizată.

Din punct de vedere fiziopatologic, schema simplificată a factorilor care acționează asupra fătului este următoarea: majoritatea mamelor diabetice sînt hiperglicemice, gradientul glucozei sanguine la nivelul placentei

fiind de 75%, rezultă hiperglicemia fetală. În continuare, se hipertrofiază celulele pancreatice fetale. Creșterea secreției de insulină, asociată cu aport transplacentar crescut de glucoză, accelerează rata de creștere și depunerea de grăsime.

La naștere copilul este foarte mare pentru vîrsta gestațională *(large for date)*. Aspectul clinic este așa de tipic încît, diagnosticul se poate pune, aproape cu aceeași siguranță, ca în boala Down. Această creștere excesivă intrauterină poate avea drept consecință confundarea unui prematur, născut din mamă diabetică, cu un nou-născut la termen. Greutatea nou-născutului este, frecvent, peste 4 kg, uneori chiar peste 5 kg. Hipertrofia țesutului grăsos subcutanat dă nou-născutului un aspect „dolofan", cu pielea întinsă și lucioasă și cu faciesul cushingoid. În primele 24 de ore după naștere nou-născutul este hipoton și adinamic, zace pe spate cu picioarele semiflectate în abducție și cu abdomenul proeminent, suspinînd intermitent („Ca și cînd ar fi luat o masă prea bogată" — Jones Farquhar). Mai rar, copilul poate prezenta scurte perioade de agitație cu plîns puternic și tremurături secundare hipoglicemiei. Problemele principale pe care le pune copilul născut de o mamă diabetică sînt următoarele:

a) Hipoglicemia care este reprezentată de valori ale glucozei sanguine sub 30 mg la 100 ml. Hipoglicemia secundară hiperinsulinemiei fetale, declanșată de diabetul matern, are anumite caracteristici. Deși, uneori atinge valori sub 10 mg%, numai în 10—20% din cazuri este simptomatică și atunci se manifestă, mai ales, prin letargie decît prin tremurături. Hipoglicemia la copilul din mamă diabetică este autolimitată, ajungînd la valori normale la 6 ore de la naștere și are prognostic bun.

b) Detresa respiratorie idiopatică este de 6 ori mai frecvent întîlnită la n.n. din mamă diabetică, comparativ cu ceilalți nou-născuți, pentru aceeași vîrstă gestațională.

c) S-a constatat frecvența mai mare a anomaliilor congenitale la această categorie de nou-născuți; în special cardiopatii, defecte ale SNC și malformații osoase.

d) Hiperbilirubinemia.

e) Hipocalcemia.

f) Tromboza venei renale secundară policitemiei, frecvent întîlnită la copilul născut de mamă diabetică.

Tratamentul nou-născutului rezultat din mama cu diabet. Diabetul matern va fi bine controlat prin tratament cu insulină, menținînd valoarea glicozuriei la 20 g/zi. Modificarea în sens negativ a valorilor estriolului urinar matern a gonadotrofinelor corionice și a nivelului hormonului lactogen placentar reprezintă un indicator de prognostic nefavorabil pentru făt. În aceste împrejurări, în condițiile unei maturări pulmonare fetale corespunzătoare (raport L/S în lichidul amniotic), se indică nașterea programată. Trebuie subliniat faptul că raportul L/S de 2/1 nu este satisfăcător pentru copilul din mamă diabetică; în aceste împrejurări maturarea pulmonară fetală este sigură numai la un raport de L/S de 3,5/1. Imediat după naștere, se apreciază cantitatea de lecitină din sucul gastric prin *shake test* cu etanol; se dozează glicemia (la 1, 2, 3, 6, 12 și 24 ore de la naștere), calcemia, hematocritul și bilirubinemia în primele 24 de ore. Se va înlocui aportul de glucoză transplacentar cu o perfuzie (este foarte greu de abordat

o venă periferic la acești nou-născuți obezi) aplicată imediat după naștere în scopul prevenirii hipoglicemiei. Totuși, avînd în vedere că hipoglicemia este frecvent autolimitată și că este simptomatică numai într-un număr mic de cazuri, perfuzia cu glucoză hipertonică se va administra diferențiat. Se vor perfuza numai nou-născuții simptomatici și cei la care valorile glicemiei se mențin sub 30 mg% după 6 ore de la naștere. O cantitate mai mare poate produce hiperglicemie, hiperinsulinemie și *rebound*. Glucoza 10%, în cantitate de 60 ml/kg și pe 24 ore, asigurînd un debit constant de 4—8 mg/kg/minut, menține glicemia peste 30 mg%. La nou-născutul simptomatic se poate administra inițial un *push* de glucoză hipertonică (15—20%) în cantitate de 1 ml/kg, corectîndu-se în acest fel glicemia pînă la valori de 50 mg%, fără pericol, de *rebound*. Dacă glicemia rămîne scăzută peste 48 de ore, trebuie căutată o altă cauză decît hiperinsulinismul secundar diabetului matern (infecție, tumori de pancreas etc.). Tratamentul cu cortizon și glucagon este un tratament de excepție în acest tip de hipoglicemie.

2.11.9. TULBURĂRI METABOLICE LA NOU-NĂSCUT

2.11.9.1. HIPOGLICEMIA [1]

În timpul vieții intrauterine placenta furnizează o cantitate constantă de glucoză, Ca^{++} și Mg^{++}. În acest fel se menține un nivel crescut al acestor factori în sîngele fetal. Intreruperea bruscă a aportului matern produce imediat după naștere, modificări importante ale nivelului glicemiei și calcemiei, chiar la nou-născutul normoponderal (fig. 2.34).

Hidrocarbonatele reprezintă sursa principală de energie pentru făt și glucoza este transportată continuu din circulația maternă prin placentă către acesta. Nivelul glucozei sanguine la făt este în general 50—80% din nivelul matern. Insulina este prezentă în pancreasul fetal din săptămîna a 11-a și concentrația ei crește cu vîrsta gestațională. Totuși, încărcarea cu glucoză furnizată (prin intermediul placentei) unui făt de 11—20 săptămîni nu produce secreție suplimentară de insulină. Chiar la termen, răspunsul insulinei fetale la încărcarea cu glucoză la mamă, este redus și lent. Placenta este mai mult sau mai puțin impermeabilă la insulină. În timpul travaliului și imediat după naștere, depozitele de glicogen hepatice și cardiace sînt o sursă de energie pusă la dispoziție pentru supraviețuire. Depozitele hepatice de glicogen sînt rapid golite prin glicogenoliză și scăderea rapidă a concentrației glucozei în primele două ore de viață este normală. În primele 2—3 zile de viață are loc o „comutare" a metabolismului spre utilizarea lipidelor ca sursă de energie; consecutiv, crește nivelul plasmatic al acizilor grași liberi (imediat după naștere). Este prezentă și o altă „comutare" metabolică spre creșterea gluconeogenezei din aminoacizi.

Creierul necesită glucoză pentru metabolismul său; în ce măsură acesta poate folosi și alte substanțe drept sursă de energie (de exemplu corpi cetonici) este nesigur.

Situațiile mai frecvente în care poate apărea hipoglicemia neonatală sînt: *a*) nou-născuții mici pentru vîrsta gestațională; *b*) nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere (<1 500 g); *c*) nou-născuții din mame diabetice; *d*) boala hemolitică a nou-născutului; *e*) după exsanguinotransfuzie cu sînge A.C.D. (acid-citrat-dextroză); *f*) maladia membranei hialine; *g*) hipoxie perinatală; *h*) hipotermie; *i*) septicemie severă;

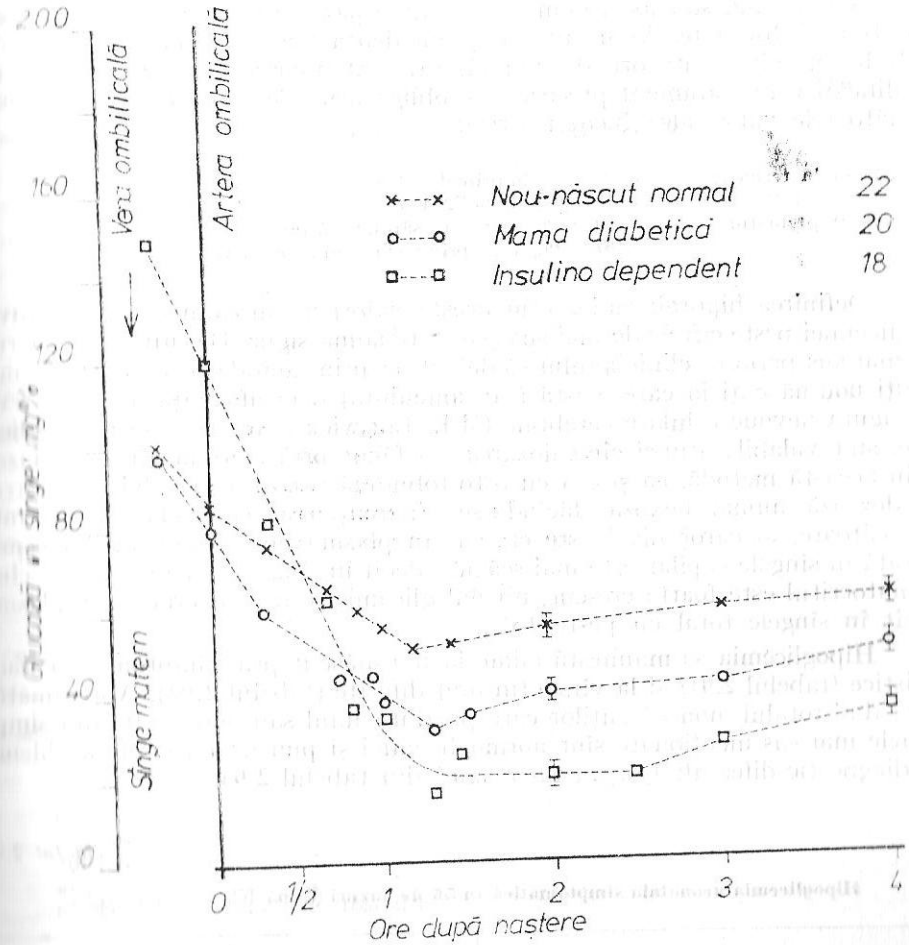


Fig. 2.34. — Variațiile glicemiei la nou-născut în primele patru ore după naștere (după Cornblath M. și colab.).

Mai rar se întîlnesc: *a*) boli înnăscute de metabolism; *b*) sindromul Beckwith (visceromegalie, macroglosie, exomphalos); *c*) insuficiență suprarenală; *d*) tumoare a celulelor insulelor Langerhans.

La prematurul malnutrit intrauterin, hipoxic, hipotermic sau rezultat din mamă diabetică, hipoglicemia și hipocalcemia, care se instalează după naștere sînt adesea brutale, tratamentul intens și precoce fiind obligatoriu.

Incidența hipoglicemiei este foarte diferită în funcție de categoria de nou-născuți studiați (după Gutberlet):

[1] Vezi Pediatrie vol. 3 pag. 567—575.

— nou-născuții la termen: 4,4‰
— prematuri 15,6‰
— eritroblastoză 17,6‰
— dismaturitate 20%

Atunci cînd sînt asimptomatice, o mare parte din cazurile de hipoglicemie trec neobservate. Avînd în vedere incidența foarte crescută a hipoglicemiei la anumite categorii de nou-născuți, anticiparea și prevenirea acestei modificări prin tratament precoce este obligatorie. Se consideră hipoglicemie următoarele valori ale glucozei serice:

nou-născut la termen; <30 mg% în primele 72 de ore
<40 mg% după 72 de ore
nou-născut prematur; <20 mg% în prima săptămînă de viață
<40 mg% după prima săptămînă de viață

Definirea hiporglicemiei prin aceste valori nu înseamnă că orice nivel al glicemiei peste cifrele de mai sus este totdeauna sigur. Definiția „de lucru" de mai sus permite clinicianului să detecteze prin metode biochimice cei mai mulți nou-născuți la care există (sau amenință) o insuficiență a glucozei de a asigura nevoile celulare cerebrale (M.L. Chiswick). Aceste valori ale glicemiei sînt valabile atunci cînd dozarea s-a făcut prin metoda glucozoxidazei. Prin această metodă, ca și cea cu orto-toluidină (folosită în serviciul nostru) se dozează numai hexoza, făcîndu-se diferențierea de celelalte substanțe reducătoare, al căror nivel este crescut în plasma nou-născutului. Glicemia dozată în sîngele capilar este mai scăzută decît în sîngele central. Atunci cînd hematocritul este foarte crescut, nivelul glicemiei este mai crescut în plasmă decît în sîngele total cu peste 15%.

Hipoglicemia se manifestă clinic la nou-născut prin simptome necaracteristice (tabelul 2.91) și la vîrste (în ore) diferite (tabelul 2.92). Aproximativ 90% din totalul nou-născuților care prezintă unul sau mai multe din simptomele mai sus menționate sînt normoglicemici și pun următoarele probleme de diagnostic diferențial, așa cum rezultă din tabelul 2.93.

Tabelul 2.91

Hipoglicemia neonatală simptomatică în 56 de cazuri (după Klaus și Fanaroff)

Semne clinice	Numărul de nou-născuți la care simptomul a fost prezent	Numărul de nou-născuți la care simptomul a fost prezent la debut
Tremurături *(jitteriness)*	42	20
Cianoză	43	19
Convulsii	29	9
Apnee, respirație neregulată	23	6
Apatie	16	2
Țipăt strident, slab	10	1
Adinamie	13	4
Refuzul alimentației	5	1
Mișcări oculare anormale	2	2

Tabelul 2.93

Vîrsta debutului simptomelor (în ore)

Vîrsta în ore	6	24—48	48—72	72
Număr nou născuți	8	18	18	6

Tabelul 2.92

Diagnosticul diferențial al semnelor clinice ce se pot întîlni la nou-născutul hipoglicemic (după Klaus și Fanaroff)

Sistemul nervos central
- defecte congenitale
- anoxie la naștere
- infecții
- ictер nuclear

Sepsis

Boli cardiovasculare
- congenitale
- aritmii

Iatrogene
- droguri administrate mamei
- supraîncălzire

Hemoragie suprarenală

Policitemie

Metabolice
- hipocalcemie
- hiponatremie
- hipernatremie
- dependență de piridoxină
- deficit de magneziu
- uremie
- hipoglicemie neonatală simptomatică

La unii nou-născuți cu hipoglicemie, la examenul radiologic se poate evidenția o cardiomegalie.

Diagnosticul practic al hipoglicemiei. Dacă factorii de risc sînt prezenți, se va cerceta la toți acești nou-născuți nivelul glucozei sanguine prin *screening* cu Dextrostix (Ames) sau Reflotest (Boehringer) la un interval de 2, 4, 6, 12 și 48 de ore de la naștere. În prezența semnelor clinice sau la valori ale Dextrostix-ului <25 mg% se va determina valoarea glicemiei prin metode cantitative. O dată hipoglicemia evidențiată, se va monitoriza frecvent, la un interval de 2—3 ore, în funcție de situația clinică. Neîndeplinirea următoarelor condiții poate duce la rezultate catastrofale

atunci cînd monitorizarea glicemiei s-a făcut numai prin screening-ul cu Dextrostix: benzile vor fi proaspete, picătura de sînge suficient de mare iar cel care citeşte rezultatele să fie experimentat. Din aceste motive, în condiţiile unei suspiciuni de hipogolicemie, este obligatorie şi efectuarea 1—2 dozări cantitative. În tabelul 2.94 se prezintă o clasificare a hipoglicemiei la nou-născut.

Tabelul 2.94

Clasificarea hipoglicemiei la nou-născut (după Rossi)

Mecanism fiziopatologic	Afecţiuni frecvent întîlnite	Afecţiuni rare
Aport insuficient Cantitate scăzută Deficit al metabolismului glucozei	prematur distrofic, hipoxie la naştere	alimentaţie întîrziată deficit glicogensintetază glicogenaza tip I, defecte de gliconeogenază, galactozemie, intoleranţă la fructoză, deficit de fructoză, deficit de fructozo 1,6—difosfatază, epinefrina scăzută, cortisol ↓, glucagon ↓, hormon de creştere ↓
Creşterea consumului în periferie, hiperinsulinism	diabet matern, macrosom, eritroblastoză Rh	adenom insular, hipoplazie celule beta, sindromul Wiedemann-Beckwith-Combs, hipoglicemia indusă de leucină
Producerea anaerobă de energie şi căldură, defecte congenitale ale metabolismului aminoacizilor	hipoxie, insuficienţă cardiacă, hipotermie	boala cu urini cu miros de sirop de arţar, acidemia propionică, acidemia metilmalonică, tirozinoza
Patogenie neclară	policitemie	cardiomegalie corectată de glucoză

I. **Hipoglicemia neonatală tranzitorie** reprezintă forma de hipoglicemie cea mai frecvent întîlnită la noul-născut. Este caracteristică nou-născutului cu distrofie intrauterină. Incidenţa este crescută atunci cînd dismaturitatea se asociază cu hipoxie, hipotermie sau detresă respiratorie. În aceste împrejurări, hipoglicemia este favorizată de următorii factori: rezerve mici de glicogen în ficat, gliconeogeneză ineficientă, nevoi energetice crescute şi imaturitatea mecanismelor de reglare a metabolismului hidrocarbonatelor la nivelul SNC. Debutul manifestărilor clinice este în primele 2—3 zile după naştere (tabelul 2.92). Acest tip de hipoglicemie se asociază, frecvent, cu hipocalcemie. Alimentaţia precoce, sau administrarea de glucoză i.v., într-un ritm de 5—8 mg/kg/min (rata fiziologică furnizată de ficatul unui nou-născut normal, la termen), în primele 2—3 ore după naştere, poate preveni apariţia hipoglicemiei simptomatice la acest grup de nou-născuţi.

II. **Hipoglicemia prin hiperinsulinism:** 1. *Nou-născutul din mamă diabetică* (vezi punctul 2.11.8.2).

2. *Hipoglicemia din eritroblastoză.* În eritroblastoză prin incompatibilitate Rh, cu cît anemia este mai importantă, cu atît tendinţa la hipoglicemie este mai accentuată. În aceste împrejurări, hipoglicemia este secundară hiperplaziei insulelor pancreatice datorită eliberării unei cantităţi mari de glutation prin procesul de hemoliză. De asemenea, hipoglicemia poate fi secundară exsanguinotransfuziei. Sîngele folosit pentru exsanguinotransfuzie fiind recoltat pe ACD (acido-citrat-dextroză), şi conţinînd 300 mg glucoză la 100 ml, determină o hipersecreţie de insulină care antrenează hipoglicemie în următoarele 2 ore după întreruperea administrării.

3. *Displazia celulelor din insulele pancreasului.* În aceste împrejurări există o secreţie crescută de insulină. Hipoglicemia este accentuată, simptomatică şi fără răspuns la tratamentul medical. Tratamentul este reprezentat de rezecţia chirurgicală, parţială a pancreasului.

4. *Sindromul Beckwith* (visceromegalie fetală hiperplastică). Hipoglicemia se asociază cu macroglosie şi hernie ombilicală.

III. **Sindromul de hipervîscozitate sanguină.** Hipoglicemia se datoreşte unei rate crescute de eliminare a glucozei fără să se asocieze cu hiperinsulinismul. Tratamentul constă în reducerea hematocritului.

Tratamentul hipoglicemiei la nou-născut. 1. *Profilactic*, tratamentul constă în efectuarea screening-ului la toţi nou-născuţii cu risc crescut de hipoglicemie, alimentaţie precoce, tratament cu oxigen şi bicarbonat de sodiu al asfixiei (vezi punctul 2.11.1.6., pag. 279) la naştere, menţinerea unui mediu termic neutru şi a unui hematocrit normal (tabelul 2.95).

Tabelul 2.95

Nou-născuţii care necesită monitorizarea glicemiei după naştere

Categoria de nou-născuţi	Ritmul şi perioada în care se vor efectua dozările (cu Dextrostix)
Nou-născuţi mici pentru vîrsta gestaţională	la 6 ore (primele 72 de ore), apoi zilnic pînă la 7 zile
diabet matern	la 4, 8, 12, 24 ore
nou-născuţi cu greutate mică la naştere (< 1,5 kg)	la 12, 24, 48, 72 ore
nou-născuţi suferinzi:	
— hipoxie neonatală	imediat după reanimare, apoi la 2, 6, 12 ore
— proces hemolitic	la 6 ore în prima zi; la 1, 3, 6 ore după exsanguinotransfuzie
— M.M.H.	ori de cîte ori se face măsurarea gazelor din sînge
— hipotermie	de mai multe ori, pînă cînd temperatura corpului este > 36°C
— septicemie severă	la fiecare 8 ore

2. *Curativ.* Dacă semnele clinice de hipoglicemie sînt prezente, sau dacă valorile glucozei sînt ⩽ 25 mg/100 ml (indicate de Dextrostix), se

recoltează imediat o probă de sînge pentru dozarea cantitativă și se administrează un *push* ou seringa intravenos, de glucoză 30%, în cantitate de 3 ml/kg urmat de o perfuzie cu glucoză 10%, în cantitate de 60—120 ml/kg/zi (4—8 mg/kg/minut). Acest tratament se administrează imediat fără să se mai aștepte valoarea glicemiei prin dozarea cantitativă.

M. L. Chiswick propune următoarele *criterii pentru tratamentul conservator* (chiar dacă Dextrostix-ul indică valori < 25 mg/100 ml): *a)* absența semnelor sau simptomelor atribuite hipoglicemiei; *b)* toleranța normală la alimentația peroralĕ; *c)* greutatea la naștere > 1,5 kg; *d)* nou-născuți care *nu* sînt mici pentru vîrsta gestațională; *e)* prezența tendinței la creșterea glicemiei în 6—12 ore.

În aceste cazuri, Chiswick nu recomandă terapie cu glucoză intravenos, ci alimentația cu lapte și urmărirea atentă. Cînd aceste criterii nu sînt satisfăcute, Chiswick recomandă terapia cu glucoză intravenos. El propune următorul *îndreptar pentru tratamentul intravenos al hipoglicemiei:* o injecție inițială (dacă sînt prezente simptome compatibile cu diagnosticul) de 5 ml din soluția de Dextroză (glucoză) 20% într-o venă periferică, totdeauna urmată de terapia de întreținere 70—90 ml/kg/24 ore din soluție 10% dextroză. Dacă tolerează, nou-născutul va fi alimentat *per os* cu 60—80 ml lapte/kg/24 ore.

Dacă normoglicemia nu este menținută: a) se va controla locul perfuziei („hipoglicemia rezistentă") deoarece perfuzia poate fi paravenoasă (extravasculară); b) se va crește perfuzia la 150 ml/kg/24 ore și se va reduce alimentația orală în mod corespunzător sau se va perfuza glucoză 15%; c) se va controla glicemia la fiecare oră, în primele 6 ore cu dextrostix, pentru a evita hiperglicemia, glicozuria și poliuria (cu tulburări electrolitice secundare).

Injectarea repetată de cantități mari de glucoză odată („bolus") trebuie evitată, întrucît duce la hiperinsulinism și hipoglicemie de *rebound*.

Dacă și cu aceste măsuri, normoglicemia nu este menținută: a) se va controla sediul perfuziei (vezi mai sus); b) se adaugă hidrocortizon 5 mg/kg la lichidul de perfuzie (la fiecare 12 ore) sau ACTH 4 unități/kg la fiecare 12 ore (sau prednison 1 mg/kg la fiecare 6 ore, apoi scăzînd pînă la 1 mg zi).

Tratamentul hipoglicemiei rebele la tratament. În această formă de hipoglicemie se administrează Glucagon în cantitate de 0,03—0,1 mg/kg la fiecare 4—6 ore (în afara distrofiei intrauterine). Dacă răspunsul la acest tratament nu este satisfăcător, se poate încerca administrarea de Diazoxide, în cantitate de 15—20 mg/kg/zi, administrat peroral și împărțit în 3 doze. Hipoglicemia persistentă necesită investigații suplimentare pentru stabilirea diagnosticului etiologic.

Prognosticul hipoglicemiei. Incidența sechelelor neurologice severe (întîrziere mintală, convulsii, paralizie cerebrală), ca urmare a hipoglicemiei simptomatice tratate insuficient este foarte mare (30—50%). Prognosticul este mult mai bun pentru nou-născuții simptomatici, tratați corect. Nou-născuții cu hipoglicemie asimptomatică (ca de exemplu cei din mame diabetice), evoluează bine în general (Chiswick).

2.11.9.2. HIPERGLICEMIA

Vezi tabelul 2.96*

Tabelul 2.96

Hiperglicemia la nou-născut (după Wille)

Etiologia	Fiziopatologie	Aspect clinic	Tratament
Asfixia, hemoragia cerebrală	tulburări în mecanismul de reglare al glicemiei	sindrom postasfixic, hemoragie cerebrală	tratamentul hemoragiei cerebrale
Administrarea în exces de glucoză i.v.	alimentația parenterală; glucoză în cantitate mare/minut	deshidratare, osmolaritate, glicozurie	risc de sepsis cu candida; se scade ritmul de perfuzie
Diabetul zaharat tranzitor	necunoscut	pierdere în greutate, deshidratare, polidipsie, poliurie, hiperglicemie > 2 300 mg% cetonurie; sînt afectați distroficii cu debut între 1—5 săptămîni	durata bolii este variabilă insulină 1—3 u.i./kg/zi rehidratare în 48—72 h cu 1/4 ser fiziologic 3/4 $NaHCO_3$; dacă diureza este bună se adaugă KCl 20—40 mEq/l + Ca 0,5 g/24 ore
Diabetul neonatal persistent	secreție de insulină insuficientă	boala este rară; clinic asemănător cu diabetul tranzitor	se diferențiază de diabetul tranzitor prin faptul că n. n. prezintă distrofie intrauterină, cetoza este absentă și nevoile de insulină sînt crescute; nu se produce vindecarea spontană; tratamentul este similar cu cel din diabetul tranzitor

2.11.9.3. HIPOCALCEMIA

În ultimul trimestru de sarcină, calciul trece prin placentă la făt, în cantitate de 250—350 mg/zi. Calciul este transportat activ prin placentă la făt și, la naștere, calcemia nou-născutului este cu 1 mg% mai mare decît calcemia mamei. În momentul nașterii acest aport este întrerupt brusc și calciul seric scade rapid la nou-născut, ajungînd la 7,5 mg% în ziua a 2-a (există tendință la hipocalcemie). Apoi nivelul crește, apar valorile de la adult în următoarele 2—3 zile.

Hipocalcemia se produce atunci cînd valorile calciului seric scad sub 7,0 mg/100 ml (4 mg/100 ml pentru calciu ionizat), sau: a) sub 4 mEq/l

* Vezi și Pediatrie vol. 3, pag. 533

pentru nou-născutul normoponderal; b) sub 3,5 mEq/l pentru prematur; c) sub 4,25 mEq/l pentru nou-născutul peste 2 săptămîni.

Deşi hipocalcemia este definită în mod convenţional ca o concentraţie a calciului mai mică de 7,5 mg%, calciul seric total — care este măsurat de obicei) nu reflectă în mod adecvat concentraţia calciului ionizat, singurul care are importanţă fiziologică. Scăderea calciului din sînge este favorizată de următoarele condiţii care se întîlnesc în primele zile după naştere: a) secreţia scăzută a paratiroidelor, în special în primele două zile după naştere; b) calcitonina (inhibitor al mobilizării calciului) este crescută, mai ales în condiţii de hipoxie; c) deficit de hidroxilare al vitaminei D 25 hidroxy-vit. D (la nivelul ficatului) şi 1,25 dehidroxy-vit. D (în rinichi).

Diagnosticul etiologic al hipocalcemiei la nou-născut (tabelul 2.97). *Hipocalcemia cu debut precoce* apare în primele 48 de ore de viaţă la unii nou-născuţi vulnerabili (tabelul 2.97) şi este o exagerare a scăderii normale al calciului seric ce survine curînd după naştere.

Tabelul 2.97

Hipocalcemiile cu debut precoce (1—3 zile după naştere)

1. *Traumatismul obstetrical*
2. *Asfixia perinatală*
3. *Prematuritatea*
4. *Detresa respiratorie idiopatică*
5. *Iatrogenic;*
   a) Tratament cu bicarbonat
   b) Exsanguinotransfuzia cu sînge recoltat pe ACD
   c) Creşterea acizilor graşi liberi (Intralipid)
6. Nou-născutul din mamă diabetică

Au fost propuşi mulţi factori etiologici: suprimarea tranzitorie a funcţiei glandelor paratiroide, aport redus de calciu, scăderea disocierii ionice a calciului ca rezultat al administrării de bicarbonat şi hiperfosfatemia (posibil ca răspuns la secreţia suprarenală crescută — maternă sau fetală — sau ca rezultat al stării catabolice la nou-născuţii ce au suferit traumatism la naştere sau al căror aport caloric este slab). Însă numai o mică parte din nou-născuţii cu hipocalcemie precoce sînt hiperfosfatemici. Calcitonina (hormon cu acţiune antiosteolitică, hipocalcemiantă) este eliberată ca răspuns la hipoxie şi poate juca un rol în etiologie. Hipocalcemia cu debut precoce apare la nou-născuţii ce au semne clinice şi simptome anormale pentru alte motive. Coexistenţa hipoglicemiei cu hipocalcemia nu este rară la aceşti nou-născuţi.

O tetanie severă, cu debut precoce şi prelungită poate fi semnul ce duce pe medic la descoperirea unui adenom paratiroidian la mamă.

Tetania neonatală clasică are debutul tipic între 5—7 zile şi simptomele pot dura mai multe zile pînă la două săptămîni. Sindromul apare în asociere cu hiperfosfatemia (practic numai la nou-născuţii alimentaţi cu preparate de lapte de vacă). Deşi conţinutul în calciu al laptelui de vacă este mai mare decît al laptelui de mamă, raportul calciu/fosfor este mult mai scăzut. Cantitatea relativ mare de fosfat, nu poate fi excretată de

rinichi în mod adecvat din cauza hipoparatiroidismului tranzitoriu şi — posibil — din cauza răspunsului renal insuficient la parathormon. Calcemia scade probabil pentru că starea hiperfosfatemică defavorizează eliberarea calciului din oase.

Incidenţa tetaniei tardive a nou-născutului a scăzut odată cu introducerea preparatelor lactate adaptate, cu un conţinut mai mic de fosfat (tabelul 2.98).

Tabelul 2.98

Hipocalcemia neonatală cu debut tardiv (1—2 săptămîni după naştere)

1. *Hipomagneziemia congenitală cu hipocalcemie secundară*
2. *Hipoparatiroidismul congenital tranzitoriu;*
   — după infecţii severe
   — hiperparatiroidism matern
   — osteomalacia maternă
   — ingestie crescută de fosfaţi (lapte de vacă)
3. *Hipoparatiroidismul idiopatic persistent;*
   — hipoplazia sau aplazia paratiroidelor
   — aplazia timusului (examen radiologic)
4. *Sindromul DiGeorge*
5. *Malabsorbţia intestinală a calciului*

Semnele clinice sînt determinate de scăderea calciului ionizat şi se manifestă prin hiperexcitabilitate, tremurături, mioclonii şi hiperreactivitate la stimulii externi. Semnul Chwostek poate fi prezent şi la nou-născutul fără hipocalcemie. Convulsiile pot fi localizate sau generalizate, nu se însoţesc de leziuni structurale ale S.N.C. şi atunci cînd nu se însoţesc de asfixie, au un prognostic bun. Stridorul laringian şi spasmul carpopedal sînt excepţional de rar întîlnite. Poate fi prezentă şi o simptomatologie nespecifică: refuzul alimentaţiei, distensie abdominală, letargie. Manifestările respiratorii pot fi reprezentate de cianoză, episoade de apnee (prin spasme ale corzilor vocale?), accese de tahipnee cu respiraţie superficială („flutter toracic"). Alteori predomină semnele din partea cordului: cardiomegalie, tahicardie, insuficienţă cardiacă sau moarte subită.

Totdeauna modificările ECG sînt prezente şi concordante cu scăderea nivelului calciului ionizat; Q—cT alungit (fig. 2.35). ECG este de mare valoare în diagnosticul hipocalcemiei neonatale. Prezenţa a două din următoarele semne ECG pune diagnosticul:

a) Alungirea intervalului QT (măsurat de la începutul undei Q la sfîrşitul undei T) (0,19 sec. la nou-născutul la termen şi 0,20 sec. la prematur), prin prelungirea segmentului izoelectric S-T (= alungirea sistolei electrice); unda T îşi menţine durata normală. Deoarece intervalul Q—T depinde de ritmul cardiac se foloseşte curent raportul Q—T/R—R (intervalul Q — T_e = sau Q — cT = „corectat" care în hipocalcemie este mai mare de 0,42 (normal sub 0,40);

b) Apexul undei T „cade" la jumătatea distanţei între două apexuri succesive ale undei R (sau la mai mult de jumătate din această distanţă) (fig. 2.36);

c) Unda T ascuţită, amplă şi simetrică.

În vederea punerii diagnosticului precoce, se vor efectua determinări ale calcemiei în următoarele secvențe:

a) nou-născutul din mamă diabetică: 6, 12, 24 și 48 ore după naștere;

b) nou-născutul cu asfixie la naștere: 1, 3, 6 și 12 ore după naștere;

c) prematurul: 12, 24 și 48 ore după naștere.

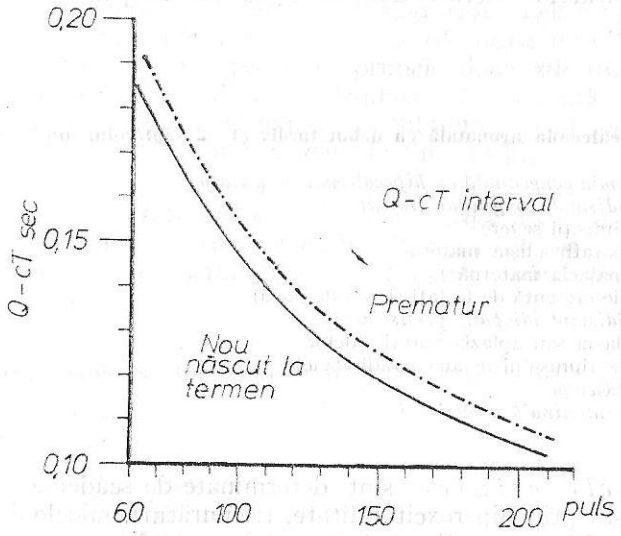


Fig. 2.35. — Valorile normale ale Q-cT la normoponderal și prematur, în funcție de frecvența cardiacă (după Colletti și colab.).

Raportul $\frac{aR - aT}{R - R}$ = este egal sau mai mare de 0,50

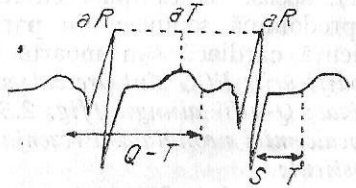


Fig. 2.36. — Semne electrocardiografice de hipocalcemie neonatală.

Concomitent cu dozarea calcemiei se vor face următoarele explorări paraclinice: *fosforemie, magneziemie, proteinemie totală și ECG pentru QT.*

Tratament. În prezența semnelor clinice, se administrează calciu gluconic 10%, 2 ml/kg intravenos, în timp de 10 minute sub control ECG (bradicardie, stop cardiac). Faptul că administrarea parenterală de calciu gluconic controlează criza de convulsii nu este o probă de diagnostic; ea poate controla și convulsiile hipoglicemice. Calculul dozei intravenoase se poate face după suprafața corporală. Se dă 1 g calciu metalic/m²/24 ore (1 fiolă de 10 ml calciu gluconic 10% are 89 mg calciu metalic; suprafața corporală la nou-născut = 0,250 m²). Calciul în perfuzie nu se va amesteca cu bicarbonatul (precipită). *Per os* se dau doze mai mari. Calciul nu se administrează decît intravenos sau *per os* (niciodată intramuscular).

b) *În caz de hipocalcemie fără semne clinice sau după tratamentul inițial* se administrează: calciu gluconic soluție 10% 5 ml/kg/zi în perfuzie intravenoasă sau peroral. *Per os* se pot da 2—3 g/zi din soluția de lactat de calciu (13% calciu) sau 2—4 g pe zi de calciu gluconat (9% calciu) în 4—6 prize. Terapia orală se va continua 2—3 zile după ce nivelul calciului seric a revenit la normal.

c) În *hipocalcemia persistentă* se administrează calciu gluconic 10% 5 ml/kg/zi sau calciu clorat 0,5—2 g/zi *per os* (hipercloremie cu risc de acidoză). Concomitent se va înlocui laptele de vacă cu lapte matern.

d) Cînd *hipocalcemia se asociază cu hipomagneziemia,* se adaugă magneziu; nu se folosește 1—25 (OH) 3-vit. D în tratamentul hipocalcemiei la nou-născut. Conținutul de calciu pentru 1 g de substanță este: 89 mg calciu gluconic și 380 mg calciu clorat.

Prognosticul hipocalcemiei neonatale clasice este excelent. Cînd apar și alte simptome în asociație cu hipocalcemia cu debut precoce, prognosticul este influențat de prezența unor complicații ca: hipoxia la naștere, traumatismul la naștere, prematuritatea, M.M.H. etc.

2.11.9.4. HIPONATREMIA

Se consideră hiponatremie la nou-născut dacă sodiul plasmatic are valori mai mici de 130 mEq/l. În prima săptămînă de viață, și mai ales în primele 2—3 zile după naștere, toleranța nou-născutului la pierderile și la supraîncărcarea cu sodiu este mică.

Nevoile zilnice de Na sînt de 2—3 mEq/kg/zi pentru nou-născutul la termen și de 4—8 mEq/kg/zi pentru prematurul < 1 250 g și < 30 săptămîni.

Diferențierea dintre sindromul Schwartz-Bartter și nevoile crescute de sodiu, sau sindromul de natriureză crescută, este importantă din punct de vedere terapeutic. Această diferențiere se poate face clinic cu ușurință deoarece în prima împrejurare nou-născutul cîștigă în greutate și prezintă edeme, pe cînd în bolile cu nevoi crescute de Na și cu natriureză crescută, pierde în greutate și se dehidratează.

Sindromul adrenogenital, deficitul de aldosteron și insuficiența suprarenală sînt boli foarte rar întîlnite la nou-născut.

Diagnosticul de hiponatremie se pune pe baza următoarelor explorări paraclinice: a) hematocrit; b) Na, K, Cl, uree, creatinină, osmolaritate (în ser); c) osmolaritate, Na, K, Cl, creatinină (în urină).

Simptomele hiponatremiei la prematurul foarte mic. Din totalul categoriilor de nou-născuți prematurii < 30 de săptămîni de gestație sînt mai frecvent afectați de hiponatremie. În afara semnelor clinice descrise în tabel, la această categorie de nou-născuți se pot întîlni frecvent: hipotonie, apatie, hiperexcitabilitate, tremurături, convulsii și crize de apnee.

Tabelul 2.99

Forme clinice de hiponatremie întîlnite la nou-născut

Patogenie	Etiologie	Semne clinice și de laborator
1	2	3
Sindrom Schwartz-Bartter	secreție inadecvată de ADH (asfixie, hemoragie, hidrocefalie, septicemie, ventilație cu presiune pozitivă	creștere în greutate rapidă (inițial fără edeme) Na ↓ persistent, Cl ↓, alcaloză metabolică, Ht ↓ osmolaritate serică ↓, osmolaritate urinară ↑, natriuria ↑,
Natriureză crescută	a) resorbție de Na ↓ prin imaturitatea sistemului angiotensină renină-aldosteron; disociere între maturarea glomerulară și maturarea tubulară; b) pseudohipoaldosteronism; scăderea răspunsului tubului renal la aldosteron	prematurii foarte mici, pierdere în greutate, Na ↓ în ser, Ht ↑, pierderi urinare de Na ↑; semne de deshidratare, scădere în greutate pot fi prezente și cînd normonatremic
Aport scăzut de Na	a) întîrzierea alimentației p. o. b) în nutriția parenterală	scădere în greutate, Na ↓ în ser, deshidratare, Ht ↑
Nevoi crescute de Na	depuneri în cantitate mare în osul nou format împreună cu Ca	la prematurul foarte mic scădere în greutate, deshidratare, Na ↓ în ser, Ht ↑
Hipernatremie maternă	efect de diluție al plasmei fetale	hiponatremie
Sindromul adrenogenital cu pierdere de sare	defect de 21-Hidroxilare, 3-hidroxisteroid-dehidrogenazei, 20, 22-desmolazei	a) sex masculin: organe genitale hiperpigmentate, normal sau hipospadias, criptorhidrie b) sex feminin; hiperpigmentare, hipertrofie clitoridiană, fuzionare medială a labiilor, pseudohermafroditism; — pentru ambele sexe; vărsături, pierdere în greutate, apatie, exicoză, Na ↓ și K ↑ în ser
Deficit de aldosteron	defect de 18-Dehidrogenază	scădere în greutate, deshidratare, Na ↓, K ↑ în ser, Ht ↑
Insuficiența suprarenală	traumatism, deficit de sinteză a steroizilor	șoc, hipoperfuzie periferică, febră, hipoglicemie, Na ↓, K ↑, Cl ↑ în ser
Fibroză chistică		Modificări intestinale și pulmonare, hiponatremie

Tratamentul. a) *Hiponatremia manifestă:* se calculează deficitul de Na după formula:

$$\frac{\text{Na ideal-Na actual (mEq/l)} \times \text{Greutatea corporală în kg}}{3} = \text{Na}$$

se administrează exprimat în mEq. Na poate fi administrat sub formă de soluție de NaCl 10% în perfuzie sau administrat p.o. în alimentație.

b) *Prematurul sub 30 de săptămîni.* Se va administra sodiu, începînd din ziua a 2-a de viață, în cantitate de 4—8 mEq/kg/zi.

c) *Sindromul Schwartz-Bartter.* Se va reduce aportul de lichide în scopul reducerii volumului spațiului extracelular. Acest aport se poate reduce pînă la nevoile de bază de 20 ml/kg/zi. În acest mod se poate ajunge la o natremie normală. Se vor exclude, cu atenție, edemele cardiace, renale și prin hipoproteinemie.

2.11.9.5. HIPERNATREMIA

Se consideră hipernatremie la nou-născut valori serice ale sodiului mai mari de 150 mEq/l.

Manifestări clinice. Frecvent, în lipsa unor determinări electrolitice, hipernatremia poate fi asimptomatică. Deshidratarea hipernatremică se poate manifesta prin următoarele semne clinice: apatie, hiperexcitabilitate, fontanelă deprimată, convulsii, hipotensiune, șoc cu cianoză periferică și extremități reci. În diabetul insipid la nou-născut se pot întîlni următoarele semne clinice și paraclinice: febră inexplicabilă, semne de deshidratare, hiperelectrolitemie și osmolaritate urinară scăzută.

Etiologia și tratamentul etiologic:

— Limitarea aportului de lichide în primele zile după naștere; se va administra o cantitate corespunzătoare de lichide de 65—100 ml/kg/zi; din ziua a 2-a se va suplimenta perfuzia cu cantitatea de electroliți necesară.

— Administrarea de Na în exces în perfuzie; se vor administra cantități corespunzătoare de Na conform cerințelor nou-născutului normoponderal și prematur (vezi alimentația parenterală).

— Administrarea unei cantități crescute de $NaHCO_3$ în tratamentul acidozei; administrarea unei cantități mai mari de 10 mEq/kg de bicarbonat de sodiu într-un interval de 4 ore, obligă la monitorizarea nivelului de Na, o creștere rapidă a osmolarității putînd declanșa hemoragia cerebrală.

— Administrarea unor concentrații mari de lapte praf; se vor folosi diluții corespunzătoare de lapte praf, eventual preparate hiposodate.

— Deshidratare hipernatremică (diaree); se va face o rehidratare treptată într-un interval de 48 ore (volum de 125 ml/kg/zi, conținînd NaCl, 0,9% 1/4 + glucoză 5% 3/4 + 2 mEq KCl/kg/zi + Ca gluconic 10% 10 ml/zi); în caz de diabet insipid de natură renală sau neuroendocrină, se va administra o cantitate corespunzătoare de lichide pentru o bună hidratare și hidroclorotiazidă 1 mg/kg/zi; ca *tratament curativ*, se va administra 1-deamino-8 D-arginin-vasopresină, în cantitate de 100—250 ng, în 2 doze, iar apoi 1,25—2,5 μg/zi intranazal.

2.11.9.6. HIPOKALIEMIA

Se consideră hipokaliemie la nou-născut valori ale potasiului seric mai mici de 3,8 mEq/l.

Simptomatologic. În toate formele de hipokaliemie se întîlnesc următoarele *semne clinice*: hipotonie musculară, apatie, distensie abdominală prin ileus paralitic, hipertensiune în sindromul Liddle.

Tabelul 2.100

Etiopatogenia hipokaliemiei la nou-născut (după Spencer)

Patogenie	Etiologie
a) Aport insuficient	nesatisfacerea nevoilor zilnice
b) Rezecție extinsă de intestin subțire	scăderea suprafeței de absorbție
c) Pseudohiperaldosteronism. Sindrom Liddle	schimburi crescute între K și Na la nivelul tubului distal
d) Hipokaliemie și hipomagneziemie familială	nefropatie cu pierdere de K și Mg
e) Diareea congenitală cu pierdere de cloruri	defect de absorbție intestinală a clorurilor
f) Sindromul Schwartz-Bartter	secreție inadecvată de ADH
g) Pierderi gastrointestinale (drenaj)	pierderi generale de electroliți
h) Diuretice	creșterea excreției tubulare de K
i) Sindromul Conn (hiperaldosteronism)	schimburi crescute între Na și K la nivelul tubului distal

Modificările ECG: ST deprimat, unda T aplatizată sau negativă, unda U proeminentă, prelungirea intervalului PR, unda P amplă. În cazurile severe se pot întîlni extrasistole ventriculare și fibrilație.

Tratament. Se asigură nevoile zilnice de K, de 2 mEq/kg/zi și se suplimentează deficitul de K după formula: deficit de K (mEq) = greutatea în kg × 0,5 = mEqK/zi; sau se vor administra zilnic 4—6 mEq/kg.

2.11.9.7. HIPERKALIEMIA

Se consideră hiperkaliemie la nou-născut valori ale potasiului seric mai mari de 7 mEq/l.

Tratamentul hiperkaliemiei se face în funcție de etiopatogenie (tabelul 2.101).

A. Exanguinotransfuzie: se întrerupe exanguinotransfuzia imediat, se administrează Ca gluconic 10%, 1 ml/kg/lent i.v., apoi, Ca gluconic sol. 10%, în cantitate de 5 ml/kg/zi, în perfuzie. Se adaugă $NaHCO_3$, în perfuzia de glucoză, chiar dacă pH este normal.

B. Sindromul adrenogenital cu pierdere de sare: corectarea deficitului de Na se face prin adăugarea în perfuzie, sau p.o. a unei cantități de 1—2 g NaCl din soluția 10%; Dezoxicorticosteron acetat (DOCA) 2—4 mg/zi, în 1—2 doze.

C. Insuficiența renală funcțională: tratamentul vizează factori prerenali (deshidratare, infecție).

a) În prezența semnelor clinice de șoc: 20—25 ml plasmă/kg i.v. După restabilirea T.A., se practică o rehidratare treptată, administrînd

Tabelul 2.101

Etiopatogenia și simptomatologia hiperkaliemiei la nou-născut

Nr. crt.	Etiologie	Patogenie	Aspecte clinice
1.	Exanguinotransfuzie cu sînge recoltat ACD mai vechi de 4 zile la rînd	ieșirea K din celule	unda T ascuțită, ST deprimat, lărgirea complex QRS, prelungirea intervalului R—R
2.	Sindromul adrenogenital cu pierdere de sare	tulburări în sinteza steroizilor	vărsături, distensie abdominală, pierdere în greutate, diaree, apatie, hipotensiune, tahicardie, cianoză, dispnee, K ↑, Na ↓, modificări ECG, uree ↑, Ht ↑
3.	Insuficiență renală funcțională	insuficiență renală acută (prerenală, renală)	oligoanurie, edeme sau deshidratare, uree ↑, creatinină ↑
4.	Cardiopatie congenitală cianogenă	modificări ale permeabilității membranelor celulare cu pierdere de K	nou-născut cianotic, cu acidoză rezistentă (pH < 7,30)
5.	Aport excesiv	perfuzie parenterală	monitorizarea electroliților, urmărirea modificărilor ECG

150 ml lichide/kg/24 ore + nevoile zilnice de electroliți. Se va urmări curba ponderală și apariția edemelor.

b) Antibiotice în prezența infecției (septicemie).

c) Dacă anuria persistă după rehidratare, se va administra Manitol soluție 10% 4 ml/kg/doză și furosemid 1 mg/kg/doză.

d) Indicații de dializă peritoneală atunci cînd la semnele clinice se adaugă uree > de 100 mg% și K > 6,5 mEq/l.

D. Cardiopatia congenitală cianogenă: corectarea acidozei; administrarea de bicarbonat de sodiu soluție semimolară (4,2%) 2 mEq/kg/zi și de oxigen.

E. Aport excesiv: se corectează aportul de potasiu.

2.11.9.8. HIPOMAGNEZIEMIA

Se consideră hipomagneziemie la nou-născut valori serice ale Mg sub 1,2 mEq/l (valori normale 1,2—2,1 mEq/l). Hipomagneziemia va fi căutată ori de cîte ori un nou-născut nu răspunde la tratamentul adecvat cu calciu. Aproximativ 50% din nou-născuții cu hipocalcemie au și hipomagneziemie; hipomagneziemia în absența hipocalcemiei este excepțională (tabelul 2.102).

Mecanismul fiziologic de reglare a magneziemiei nu este bine cunoscut. Se pare că parathormonul și aldosteronul sînt implicați direct acționînd, în special, la nivelul resorbției tubulare renale. De asemenea este cunoscută legătura strînsă între metabolismul ionilor de Mg și Ca.

Semne clinice și paraclinice se suprapun peste cele de hipocalcemie. Uneori, edemele pot fi prezente. ECG: unda T este inversată, ST deprimat cu interval QT normal.

Tabelul 2.103

Etiologia hipomagneziemiei la nou-născut

1. Hipoparatiroidism
   a. hiperparatiroidism matern
   b. hiperparatiroidism familial
   c. aplazie de paratiroide
2. Hiperfosfatemia
3. Diabet zaharat matern
4. Malabsorbție specifică pentru magneziu
5. Rezecție extinsă de intestin subțire cu malabsorbție
6. Distrofie intrauterină
7. Hipomagneziemia maternă
8. După exsanguinotransfuzie
9. Hepatită neonatală; atrezie de căi biliare congenitală
10. Administrarea unei cantități insuficiente de Mg în alimentația parenterală
11. Tratamentul cu clorotiazide și difenilhidantoină
12. Hipertiroidism

Tratament. Se administrează sulfat de Mg, sol. 25% 0,2 ml/kg. Această doză se poate repeta la fiecare 6 ore. De obicei, două doze sînt suficiente pentru a face să dispară semnele clinice. După administrarea celei de a 2-a doze, controlul nivelului magneziemiei este obligatoriu, existînd pericolul de instalare a hipermagneziemiei (manifestată clinic prin blocaj neuromuscular, cu hipotonie musculară marcată și depresiune centrală cu crize de cianoză).

Tratamentul de lungă durată. Magnezium ascorbicum sol. 20% (65 mg Mg/ml) 10—20 mg/kg/zi p.o. În timpul tratamentului se va monitoriza nivelul seric al Mg.

2.11.10. BOLI METABOLICE CONGENITALE ÎN PERIOADA DE NOU-NĂSCUT *

Deși multe boli metabolice se manifestă clinic începînd cu perioada neonatală, diagnosticul se pune destul de rar. Faptul se datorește atît neîncadrării corecte a unor semne clinice caracteristice acestor boli, cît și neefectuării unui minim de investigații paraclinice.

Există trei tipuri principale de anomalii metabolice congenitale (M. L. Chiswick): *a)* defecte ale transportului prin membrane ce afectează trecerea moleculelor mici (ca aminoacizii și zaharurile) din lumenul intestinal sau din tubul renal; b) depozite anormale de material în celulele unor organe, ducînd la organomegalie și tulburări funcționale; c) deficitul enzimelor în metabolismul intermediar. (M,L. Chiswich) (fig. 2.37).

Secvența fenomenelor cînd o substanță A (de exemplu un aminoacid) nu poate fi transformată în substanță B din lipsa unei enzime specifice (condiționată genetic) (M. L. Chiswick).

La debutul acestor boli se pot întîlni următoarele semne clinice: a) *dificultăți în alimentație;* b) *vărsături;* c) *apatie și hipotonie musculară;* d) *detresă respiratorie;* e) *diaree;* f) *deshidratare;* g) *crize de apnee;* h) *convulsii și comă.*

* Vezi Pediatrie vol. 3, Boli de metabolism (pag. 511 — 888)

Deși aceste semne clinice se pot întîlni frecvent în cadrul altei patologii neonatale (infecții, hipoxie, tulburări electrolitice) posibilitatea unei anomalii congenitale metabolice poate fi sugerată de următoarele elemente:

— Prezența unor decese familiale în perioada neonatală care nu au avut o „justificare" anatomo-patologică. Majoritatea acestor boli se moștenesc autosomal recesiv, cu un risc de recurență de 25%. De aceea un deces neexplicat în familie — la un sugar în vîrstă mică — ridică suspiciuni în această direcție.

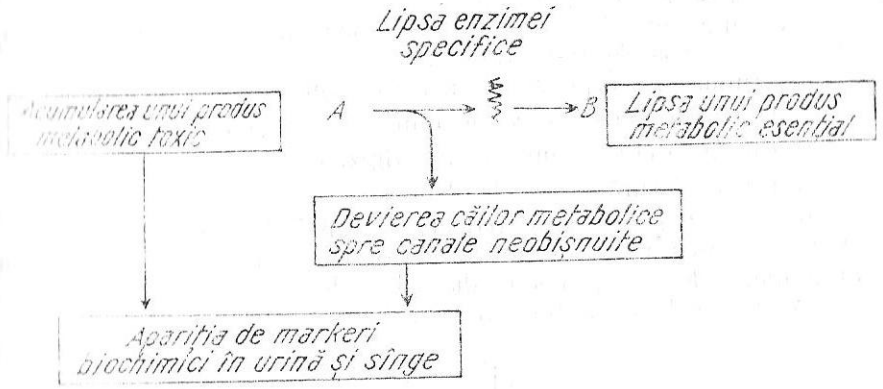


Fig. 2.37. — Deficital enzimatic în metabolismul intermediar.

— Debutul simptomelor după un interval, de cîteva ore pînă la cîteva zile, de evoluție favorabilă (debutul poate fi precipitat de alimentația lactată), în special la un nou-născut normoponderal. Acest interval nu este totdeauna strict legat de creșterea alimentației, multe boli metabolice manifestîndu-se înainte de introducerea acesteia.

— Excluderea bolilor infecțioase, hemoragiei meningocerebrale sau a altor boli congenitale nemetabolice.

— Asocierea acidozei metabolice, hiperamoniemiei (în legătură cu ingestia de proteine), hipoglicemiei și prezența corpilor cetonici în urină; uneori se asociază alcaloză respiratorie discretă.

— Asocierea unui miros neobișnuit al nou-născutului, în special al urinii (proaspete, conservate sau a scutecului uscat).

— La examenul clinic, sînt sugestive: icterul, hepatosplenomegalia, microcefalia, displazia scheletică, îngroșarea pielii și pierderea elasticității sale, anomalii oculare (cornee, cristalin sau retină).

— Lipsa răspunsului la terapia de reanimare obișnuită.

— Îmbunătățirea spectaculoasă a stării nou-născutului după exsanguinotransfuzie.

Atunci cînd există suspiciunea unei boli metabolice, se efectuează următoarele explorări paraclinice;

Generale: a) Astrup; b) glicemie; c) bilirubinemie (totală și directă); d) hemogramă cu trombocite; e) electroliți (Na, K, Ca, Clor, Mg, fosfați); f) uree, creatinină; g) amoniemie.

Speciale: a) determinarea cromatografică cantitativă a aminoacizilor în plasmă și urină; b) determinarea cantitativă a acizilor organici în plasmă și urină.

Dacă rezultatele explorărilor de laborator sînt normale, se repetă explorările la 48 de ore după introducerea treptată a alimentației.

Asfixia severă la naștere poate mima o boală metabolică congenitală prin creșterea excreției de aminoacizi și de acizi organici prin urină. De asemenea, o hiperlactacidemie se poate întîlni în hemoragia ventriculară, hipoplazia de cord stîng și septicemie.

Atunci cînd semnele clinice ale unei boli metabolice sînt prezente, se vor efectua următoarele teste rapide:

— determinarea corpilor cetonici în urină
— test pentru evidențierea acidului metil-malonic
— testul cu DNPH (Dinitrofenil hidrazină)
— testul la clorură ferică ($FeCl_3$)
— teste pentru substanțe reductoare (glucoză, galactoză).

Este de preferat ca rezultatul acestor teste să ne parvină în primele 12—24 de ore, astfel încît, punerea diagnosticului unei boli metabolice să nu depășească 48 ore de la naștere (fig. 2.38).

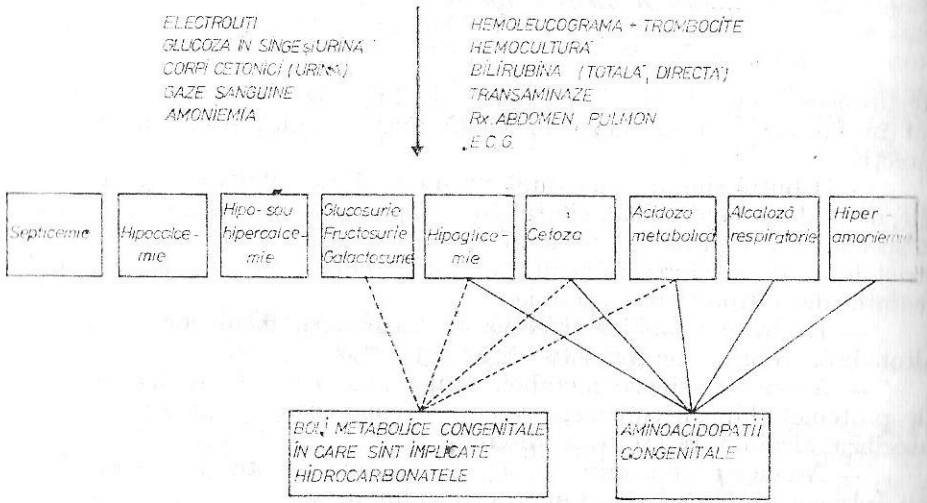


Fig. 2.38. — Diagnosticul diferențial în suspiciunea de boală metabolică congenitală (după Duran).

În lipsa unui laborator specializat, se va păstra la congelator urina din primele 24 de ore, 5 ml de plasmă recoltată înainte de începerea tratamentului, iar dacă nou-născutul a decedat, se vor recolta 2—3 fragmente de ficat, cu un volum de 1—2 cm^3 ținute în congelator la —25°C într-un recipient de material plastic.

A. *Semne clinice asociate cu boli metabolice congenitale*

Dificultăți în alimentație și vărsături:

— acidemiile organice congenitale și sindroamele cu hiperamoniemie
— galactozemie și intoleranța congenitală la fructoză
— sindromul adrenogenital

Hepatomegalie

— boli cu depozitare lisozomală: mucopolizaharidoze, mucolipidoze, glicoproteine și gangliozidoze
— lipidoze: Gaucher, Niemann-Pick
— tulburări în metabolismul hidrocarbonatelor: galactozemie, intoleranța la fructoză, depozitarea de glicogen
— tirozinemia
— deficitul de alfa$_1$-antitripsină

Convulsii

— boli cu depozitare de glicogen
— galactozemie
— intoleranța la fructoză
— boala cu urini cu miros de arțar
— acidoza lactică congenitală
— rahitism vitamino-rezistent
— acumulare de acizi organici
— modificări metabolice în ciclul ureei
— deficit de piridoxină

Hipoglicemie

— galactozemia
— fructozemia
— boli cu depozitare de glicogen
— boala cu urini cu miros de arțar
— acidemia propionică
— acidemia metilmalonică
— tirozinemia

Acidoza metabolică

— galactozemia
— intoleranța la fructoză
— boli cu depozitare de glicogen
— acidoza lactică cu hiperalaninemie
— boala cu urini cu miros de arțar
— acidemiile cu acizi organici

Cetoza

— galactozemia
— intoleranța la fructoză
— boala cu urini cu miros de arțar
— acidemiile cu acizi organici

Hiperamoniemie

— acidemiile cu acizi organici
— sindromul hiperamoniemic

Miros anormal al urinii

— cetoze — miros de sudoare dat de acetonă
— fenilcetonuria — miros de șoarece produs de fenilacetat

— boala urinilor cu miros de sirop de arțar produs de ceto-acizii cu lanțuri ramificate
— acidemia izovalerică — miros de picioare transpirate produs de izovalerat, butirat și hexone
— tirozinemia — miros de unt rînced produs de alfa-cetogama-metil-butirat
— deficit de beta-metilcrotonil-coenzima — A — miros de urină de pisică produs de beta-hidroxisovalerat

Substanțe reductoare prezente în urină

— diabet zaharat — glucoză
— fructozuria esențială — fructoză
— sindromul Fanconi — glucoză
— deficit de galactokinază — galactoză
— galactozemie — galactoză
— intoleranța ereditară la fructoză — fructoză
— pentozuria — xiluloză
— glicozuria renală — glucoză
— boli hepatice severe cu intoleranță la galactoză secundară — galactoză

Reacția pozitivă la clorură ferică

— fenilcetonuria — verde
— tirozinemia — verde (se decolorează rapid)
— boala cu urini cu miros de sirop de arțar — gri-verde
— histidinemia — bleu-verde
— alkaptonuria — brun închis
— cetoacidoza diabetică — roșu aprins
— melanom — negru
— feocromocitom — bleu-verde
— deficit de formimintransferază — gri-verde
— hiperbilirubinemie conjugată — verde

Boli metabolice congenitale care pot duce la deces în perioada neonatală

— galactozemia
— intoleranța ereditară la fructoză
— boala cu urini cu miros de arțar
— acidemii organice (acidemie metilmalonică, acidemia propionică, acidemia izovalerianică și alte acidemii organice)
— sindromul hiperamoniemic; hiperlizinemia
— hiperglicinemia cu cetoză și fără cetoză
— convulsiile prin lipsă de piridoxină
— fibroză chistică de pancreas
— sindromul adrenogenital

B. *Îngrijirea nou-născutului suspect de boală metabolică congenitală*

a) *Atunci cînd există în antecedente un copil decedat, suspect de o boală metabolică congenitală*, se instituie în primele 48 de ore următorul regim alimentar:

— în primele 24 de ore se administrează glucoză 5—10% ;

— după 24 ore se adaugă grăsimi sub formă de trigliceride cu lanțuri medii;
— dacă după 48 de ore, testele pentru depistarea bolilor metabolice sînt negative, se introduc proteine sub formă de lapte matern;
— după 48 de ore de dietă proteică se repetă testele de laborator; dacă ele sînt negative (în 1/3 din tulburările de metabolism ale aminoacizilor testele pot fi negative și în aceste împrejurări) se continuă alimentația normală sub supraveghere.

b) *Atunci cînd nou-născutul prezintă semnele clinice ale unei boli metabolice*:

— se vor efectua testele de laborator mai sus menționate;
— se corectează acidoza, hipoglicemia și tulburările electrolitice;
— se tratează crizele convulsive;
— dacă este nevoie se practică respirație asistată;
— perfuzie cu glucoză 10% în cantitate de 100 ml/kg/zi;
— la nou-născutul afectat sever, înlocuirea alimentației protcice (lapte) cu perfuzie parenterală de glucoză 10%, poate reprezenta o măsură ce salvează viața copilului (înainte de investigarea completă într-un centru specializat);
— dacă modificările biochimice nu se ameliorează se practică exsanguinotransfuzia;
— după stabilirea diagnosticului se instituie dieta specifică cu adaos de vitamine și cofactori.

2.11.11. TULBURĂRI DE TERMOREGLARE

2.11.11.1. HIPOTERMIA

Nou-născutul este hipotermic atunci cînd temperatura sa centrală scade sub 34,4°C. Pentru punerea în evidență a hipotermiei este improprie folosirea termometrului maximal obișnuit, la care limita inferioară de măsură este la 34,7°C. Se recomandă folosirea unui termometru cu limită inferioară scăzută, de 33,8°C.

Hipotermia se poate produce atît în condiții de încălzire normală (meningită, hemoragie cerebrală sau malformații ale SNC), cît și prin expunere la frig. Cauza cea mai frecventă de șoc prin hipotermie este nașterea la domiciliu și se întîlnește mai ales la prematuri.

Semnele clinice pot lipsi la început, chiar în condițiile unei scăderi importante a temperaturii corpului. De cele mai multe ori tabloul clinic este reprezentat de letargie, tegumente reci („aspect de cadavru"), temperatură centrală scăzută (adesea sub 32,2°C), coloratie roșu-aprins a tegumentelor (nou-născutul „arată bine" prin scăderea curbei de disociere a hemoglobinei) sau din contra cianoză și paloare. Respirația este superficială și neregulată uneori, însoțită de geamăt expirator. Bradicardia poate fi prezentă. Reactivitatea la stimuli exteriori este scăzută. Scleremul este prezent la nivelul obrajilor și membrelor.

Din punct de vedere metabolic, se produc modificări importante. Vasoconstricția periferică determină, prin acidoza metabolică secundară, creșterea

presiunii în circulația pulmonară cu *shunt* dreapta-stînga care, la rîndul s u, închide ciclul prin hipoxemie, metabolism anaerob și acidoză.

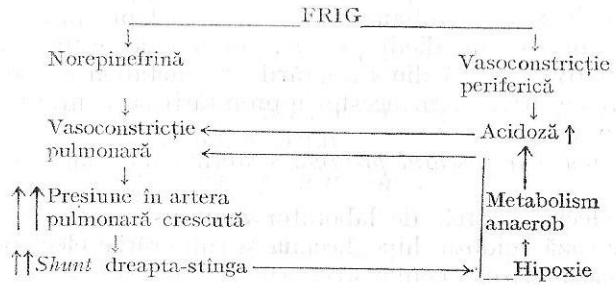


Fig. 2.39. — Ciclul modificărilor metabolice care apar în timpul expunerii nou-născutului la frig.

Aceste modificări metabolice se asociază cu hipoglicemie, hipokaliemie, uree sanguină crescută. Șocul la frig se poate asocia cu hemoragia pulmonară.

Mai frecvent întîlnită decît șocul hipotermic acut este pierderea cronică de căldură, uneori greu de recunoscut și determinînd creșterea consumului de O_2 și staționarea în greutate a nou-născutului prematur.

1. Tratamentul hipotermiei. *Tratament preventiv.* 1. *Sala de nașteri.* Pentru a împiedica pierderile de căldură în momentul nașterii, favorizate de nou-născutul ud și temperatura relativ scăzută a mediului, se recomandă următoarele măsuri: a) uscarea tegumentelor și înfășurarea în scutece calde imediat după naștere; b) dezobstruarea, examinarea și cîntărirea nou-născutului se vor efectua sub un radiant capabil să mențină temperatura cutanată la nivelul abdomenului la 36,5°C; c) plasarea nou-născutului înfășat lîngă corpul matern poate preveni, destul de bine, pierderile de căldură imediat după naștere.

2. *Secția de nou-născuți.* a) *Incubatorul.* Prin plasarea nou-născutului în incubator se urmărește menținerea acestuia într-un mediu termic neutru, în acest fel scăzîndu-se la minim efortul de termogeneză, consumul de O_2 și nevoile nutritive necesare creșterii.

Atunci cînd temperatura camerei este scăzută, sub 24°C, sau incubatorul este plasat lîngă o fereastră sau un perete rece, este imposibilă menținerea unui mediu termic neutru. În aceste condiții nou-născutul pierde prin iradiație către peretele rece al incubatorului, o cantitate mare de căldură. De aceea, ținînd cont de aceste pierderi, temperatura medie reală scade cu 1°C pentru fiecare 7°C cu care aerul din incubator depășește temperatura aerului din cameră.

Aceste pierderi de căldură prin iradiație se pot înlătura încălzind pereții incubatorului, folosind un scut de material plastic plasat în interiorul incubatorului (pereții acestui scut avînd temperatura aerului din interior) sau învelind nou-născutul (în timpul transportului) într-o folie transparentă sau reflectorizantă (fig. 2. 40., pag. 415).

Modificări mici ale temperaturii incubatorului (1°C), uneori în cadrul valorilor medii minime indicate în tabel, pot scoate nou-născutul din mediul termic neutru. Acest lucru poate fi declanșat numai prin proiectarea unui

Reglarea incubatorului pentru menținerea unui mediu termic neutru în funcție de greutatea la naștere și vîrsta copilului (după Scope adaptat de Klaus)

Vîrsta și greutatea	Temperatura inițială (°C)	Temperatura medie (°C)
1	2	3
0—6 ore		
< 1 200 g	35,0	34,0—35,4
1 200 — 1 500 g	34,1	33,9—34,4
1 501 — 2 500 g	33,4	32,8—33,8
> 2 500 g și > 36 săpt.	32,9	32,0—33,8
6—12 ore		
< 1 200 g	35,0	34,0—35,4
1 200 — 1 500 g	34,0	33,5—34,4
1 501 — 2 500 g	33,1	32,2—33,8
> 2 500 g și > 36 săpt.	32,1	31,4—33,8
12—24 ore		
< 1 200 g	34,0	34,0—35,4
1 200 — 1 500 g	33,8	33,3—34,3
1 501 — 2 500 g	32,8	31,8—33,8
> 2 500 g și > 36 săpt.	32,4	31,0—33,7
24—36 ore		
< 1 200 g	34,0	34,0—35,0
1 200 — 1 500 g	33,6	33,1—34,2
1 501 — 2 500 g	32,6	31,6—33,6
> 2 500 g și > 36 săpt.	32,1	30,7—33,5
36—48 ore		
< 1 200 g	34,0	34,0—35,0
1 200 — 1 500	33,5	33,0—34,1
1 501 — 2 500	32,5	31,4—33,5
> 2 500 g și > 36 săpt.	31,9	30,5—33,3
48—72 de ore		
< 1 200 g	34,0	34,0—35,0
1 200 — 1 500 g	33,5	33,0—34,0
1 501 — 2 500 g	32,3	31,2—33,4
> 2 500 și > 36 săpt.	31,7	30,1—33,2
72—96 ore		
< 1 200 g	34,0	34,0—35,0
1 200 — 1 500 g	33,5	33,0—34,0
1 501 — 2 500 g	32,2	31,1—33,2
> 2 500 g și > 36 săpt.	31,3	29,8—32,8
4—12 zile		
< 1 500 g	33,5	33,0—34,0
1 501 — 2 500 g	32,1	31,0—33,2
> 2 500 g și > 36 săpt.		
4—5 zile	31,0	29,5—32,6
5—6 zile	30,9	29,4—32,3

M. 967

continuarea tabelului 2.103

1	2	3
6—8 zile	30,6	29,0—32,8
8—10 zile	30,3	29,0—31,8
10—12 zile	30,1	29,0—31,4
12—14 zile		
< 1 500 g	33,5	32,6—34,0
1 501—2 500 g	32,1	31,0—33,2
> 2 500 g și > 36 săpt.	29,8	29,0—30,8
2—3 săpt.		
< 1 500 g	33,1	32,2—34,0
1 501—2 500 g	31,7	30,5—33,0
3—4 săpt.		
< 1 500 g	32,6	31,6—33,6
1 500—2 500 g	31,4	30,0—32,7
4—5 săpt.		
< 1 500 g	32,0	31,2—33,0
1 501—2 500 g	30,9	29,5—32,2
5—6 săpt.		
< 1 500 g	31,4	30,6—32,3
1 501—2 500 g	30,4	29,0—31,8

* Aceste valori sînt valabile numai în condițiile în care temperatura mediului ambiant este numai cu 1-2°C mai scăzută decît pereții incubatorului.

jet de O_2 neîncălzit în fața nou-născutului. Indicatorii necesari menținerii unui mediu termic neutru în incubator sînt valabili numai pentru nou-născutul dezbrăcat. Înfășarea acestuia modifică schimburile de căldură, temperatura și umiditatea fiind mai crescute în interiorul scutecelor decît în aerul din incubator. Pierderile de căldură prin evaporare pulmonară scad prin creșterea gradului de umiditate din incubator. Controlul permanent al temperaturii incubatorului este o condiție esențială, variații de numai 2°C a acesteia pot produce hipo- sau hipertermie (tabelul 2. 103.).

b) *Servocontrolul termic.* Servocontrolul este reprezentat de un sistem de reglare a temperaturii incubatorului în funcție de temperatura tegumentelor abdomenului nou-născutului. Se consideră că menținînd o temperatură a tegumentelor abdomenului la 36,5°C, prematurul se găsește în zona termică neutră.

Servocontrolul impune nou-născutului o anumită temperatură neținînd seama de modificările biologice sau patologice ale acestuia. El poate masca tendința la hipotermie produsă de o infecție latentă, sau invers, menținerea unei temperaturi constante la nivelul tegumentelor însoțită de o scădere a temperaturii incubatorului maschează o stare febrilă. Se va verifica cu atenție senzorul care se fixează pe abdomenul copilului, dezlipirea acestuia putînd induce hipertermie.

c) *Radiantul cu infraroșii.* Acest dispozitiv se folosește pentru încălzirea nou-născutului în timpul examinării sau al manevrelor de reanimare. Se poate asocia cu servocontrol, dar schimbările de temperatură din cameră fac imposibilă menținerea unui mediu termic neutru pentru o perioadă mai lungă de timp. Folosirea prelungită a radiantului la prematur determină o pierdere accentuată de apă prin tegumente.

d) *Îngrijirea nou-născutului în salonul de nou-născuți.* Plasarea nou-născutului normoponderal, înfășat și acoperit cu o pătură, într-o cameră a cărei temperatură este menținută la 25°C, reprezintă metoda cea mai simplă și mai ieftină de menținere a unui mediu termic corespunzător. Dacă, pentru declanșarea efortului de adaptare termică la un prematur, plasat dezbrăcat într-un incubator, este suficientă scăderea numai cu 2°C a temperaturii, pentru a obține o reacție similară la un normoponderal înfășat, temperatura din cameră trebuie să scadă sub 19°C. În aceleași condiții, pentru declanșarea hipertermiei sînt necesare 31°C. Nou-născutul la termen, ținut în pat, trebuie supravegheat în timpul nopții, deoarece temperatura camerei poate scădea uneori pînă la 10°C. La această temperatură, capacitatea de adaptare este depășită; hipotermia se poate instala fără nici un semn din partea copilului.

Tratamentul hipotermiei instalate. Nou-născutul hipotermic va fi încălzit treptat, într-un incubator a cărui temperatură va fi numai cu 1,5°C, mai ridicată decît temperatura tegumentelor. La acest gradient de temperatură dintre suprafața tegumentelor și mediu consumul de O_2 este minim. O creștere prea rapidă a temperaturii mediului poate declanșa crize de apnee sau poate agrava o eventuală membrană hialină (DRI). Se va controla temperatura cutanată a nou-născutului la un interval de 15 minute. Prin administrarea cu seringa a 20 ml/kg ser fiziologic cald, la înce-

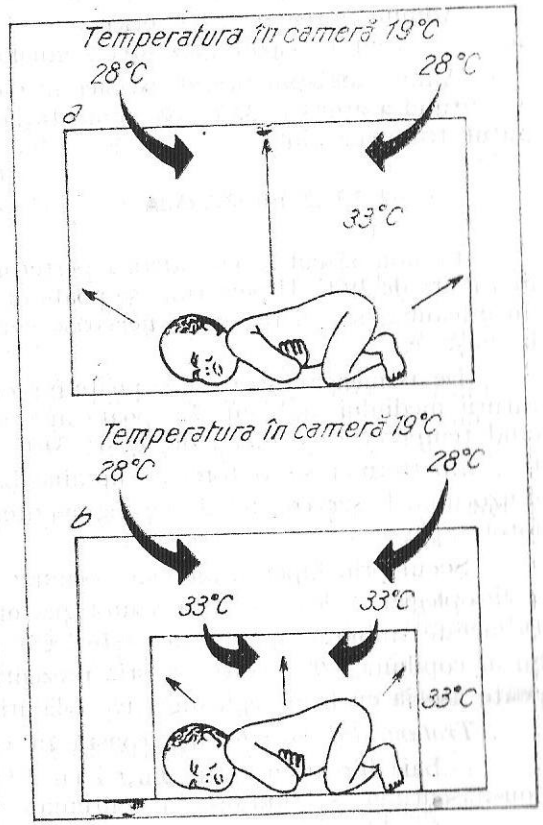


Fig. 2.40. — a) nou-născutul într-un incubator care are temperatura de 33°C. Temperatura camerei este rece (19°C) și în consecință temperatura în incubator scade la 28°C, provocînd o pierdere de căldură prin radiație a nou-născutului (săgeți drepte); b) o izoletă de plastic a fost pusă între nou-născut și peretele incubatorului. Temperatura în izoleta din interiorul incubatorului este de 33°C (pierderea de căldură a nou-născutului prin radiație este minimă) (Chiswick, M. L.).

putul tratamentului, s-a obținut o scădere a ratei de mortalitate. În timpul reîncălzirii, care poate dura 2—3 ore, se va monitoriza la un interval de 15 minute glicemia. Se administrează O_2 și bicarbonat în scopul corectării acidozei. Avînd în vedere semnele de detresă respiratorie, manifestate prin geamăt expirator, se va face control radiologic pulmonar.

Administrarea de antibiotice la un nou-născut cu hipotermie nu este necesară decît în cazul prezenței semnelor clinice de infecție.

Alimentația parenterală se face în momentul în care temperatura nou-născutului a ajuns la 35°C, iar alimentația orală după 48 de ore de la începutul tratamentului.

2.11.11.2. HIPERTERMIA

La nou-născut se consideră hipertermie majoră o temperatură centrală mai mare de 39°C. Hipertermia se poate datori infecției, care trebuie căutată întotdeauna, sau dereglărilor nervoase centrale, secundare unui traumatism la naștere.

De asemenea, hipertermia poate fi secundară creșterii excesive a temperaturii mediului ambiant. Ea poate apărea la nou-născut la termen atunci cînd temperatura camerei depășește 31°C. La prematurul plasat în incubator, hipertermia se datorește supraîncălzirii acestuia, secundară detașării senzorului de servcontrol de pe tegumente, expunerii la razele solare sau la fototerapie.

Șocul prin hipertermie este dominat de colaps (secundar hipovolemiei și vasoplegiei) și de tulburările neurologice manifestate prin convulsii și comă. De aceste tulburări neurologice este legat prognosticul îndepărtat nefavorabil al copilului, 40% dintre aceștia prezentînd sechele. Șocul hipertermic se poate asocia cu hemoragii digestive, oligurie cu hematurie sau anurie.

Tratamentul hipertermiei constă în următoarele măsuri:

— baie hipotermizantă, inițial cu 2°C mai scăzută decît temperatura nou-născutului, scăzîndu-se în continuare treptat;

— fenobarbital 10 mg/kg i.m.;

— dextran (20 ml/kg) în interval de *30 minute;*

— $NaHCO_3$ 4,2% 3 mEq/kg + glucoză 5%;

— respirația asistată prin intubație în cazul apariției crizelor de apnee; eventual, tratament etiologic al infecției și deshidratării.

2.11.11.3. CRIZELE DE APNEE ALE PREMATURULUI ȘI MODIFICĂRILE TERMICE ALE MEDIULUI

Frecvența crizelor de apnee idiopatică la prematur poate fi diminuată prin scăderea temperaturii incubatorului cu 1°C. Prematurii cu tendință la apnee vor fi ținuți în incubator la o temperatură mai apropiată de limita inferioară a intervalului termic neutru. De asemenea se vor evita fluctuațiile termice ale mediului.

2.11.12. MALFORMAȚIILE CONGENITALE*

Dacă este stabilit că pentru defectele ereditare biochimice frecvența este de 1 : 100 de nașteri și pentru anomaliile cromosomale de 1 : 200 de nașteri, incidența „defectelor morfologice înnăscute" variază foarte mult în funcție de populația studiată (etnic, sau geografic diferită), vîrsta grupului studiat, forme majore sau forme minore de malformații etc.

Se consideră malformații congenitale majore acele modificări morfologice care au consecințe chirurgicale, medicale sau estetice importante. Frecvența acestor malformații majore, la fătul mai mare de 500 g (22 săptămîni de gestație), este de 2%. Această cifră este, pe de o parte, mult mai crescută la fetii și embrionii avortați spontan, și pe de altă parte, multe din malformațiile prezente la naștere (între 20—50%) se evidențiază în perioada de sugar sau de copil mai mare.

Frecvența malformațiilor minore, fără implicații chirurgicale, medicale sau cosmetice, variază între 3,3% (Nelson M. M.) și 9,6% (Ekelund H.).

În descrierea modificărilor morfologice înnăscute se va preciza, comparînd cu tabele de parametri normali existente, dimensiunea exactă a acestora, cum ar fi: forma și locul de implantare al urechilor, lungimea degetelor, distanța dintre ochi, distanța intermamelonară, lungimea sternului, raportul dintre segmentul superior și cel inferior etc. Se vor evita aprecierile de felul „prea strîmt", „prea lung", „jos situat" etc.

Etiologie. În aproximativ 60% din cazurile de malformații congenitale majore se poate stabili un factor etiologic. În majoritatea formelor de malformații nu se găsesc modificări cromosomale sau biochimice.

Cele mai multe malformații au o etiologie multifactorială constînd din asocierea factorilor de mediu cu modificări genetice. Numărul genelor implicate și al factorilor de mediu este necunoscut (tabelul 2.104.)

Tabelul 2.104

Etiologia malformațiilor congenitale majore (după Holmes)

Cauze	Incidența	Tipul de malformație
Anomalii genetice:		
ereditate multifactorială	0,6	defecte cardiace, anencefalie
modificarea unei gene	0,1	rinichi polichistic, polisindactilie
anomalii cromosomale	0,1	sindromul Down
modificări ereditare incerte	0,3	agenezie renală, polidactilie
	0,1	displazia de șold, picior strîmb, bride amniotice
Factori uterini		
Droguri teratogene	0,01	varfarina, malformații multiple
Cauze materne (diabet)	0,1	cardiopatii, anencefalie
Etiologie necunoscută	1,1	omfalocel
Total	2,4	

Poziția anormală intrauterină, cum ar fi prezentația pelviană, poate determina o luxație congenitală de șold sau picior strîmb congenital. Oligo-

* Vezi și pag. 122—130

amniosul poate determina hipoplazia pulmonară și picior strîmb, iar bridele amniotice pot produce amputații, constricții, despicături faciale sau gastroschizis.

Diabetul matern se însoțește de malformații cu o frecvență de două ori mai mare decît în populația generală, prin mecanisme necunoscute. Cu această boală maternă se însoțesc frecvent următoarele malformații fetale: cardiopatii, anencefalia și, rar, agenezia de sacru.

Tabelul 2.105

Medicamente considerate teratogenice la fătul uman

Medicamentul	Efectul
Talidomida	malformații multiple
Amiopterin, ametopterin	malformații multiple
Varfarina	malformații multiple
Ioduri	hipotiroidism
Propiltiouracil	hipotiroidism
Dietilstilbestrol	anomalii genitale
Fenitoin	malformații multiple
Trimetadion	malformații multiple
Parametadion	malformații multiple
Progestageni-estrogeni	malformații multiple

O problemă importantă de rezolvat atunci cînd apare un nou-născut malformat este cea a relațiilor cu părinții. Este recomandabil să se arate totdeauna nou-născutul părinților (chiar dacă acesta s-a născut mort sau a decedat imediat după naștere) pentru a-și forma o părere realistă asupra diformității. Se va explica, atunci cînd este posibil, cauza care a dus la malformație, sau ce investigații se vor face pentru stabilirea diagnosticului etiologic. Dacă nou-născutul este viabil, se vor avertiza părinții asupra unui eventual retard în dezvoltare, posibilității evidențierii ulterioare a unor malformații asociate, posibilităților de corecție a malformației și riscului de recurență al malformației la nașterile ulterioare. Este de preferat ca la aceste discuții să participe și obstetricianul (tabelul 2.106).

Diagnosticul prenatal. Echografia. Prin acest examen se poate pune în evidență anencefalia (de la vîrsta de 14 săptămîni de gestație), hidrocefalia și microcefalia prin măsurarea diametrului biparietal.

Radiografia și radiografia cu contrast prin introducerea unor substanțe radioopace în lichidul amniotic sau în sîngele matern (sau în fascia perirenală pentru vizualizarea rinichilor). Prin aceste examene se poate diagnostica osteopetroza (din al 2-lea trimestru de sarcină), boala renală polichistică (cu o recurență de 25%), mielomeningocelul etc.

Fetoscopia. Examinarea directă a fătului cu endoscopul fibropatic permite o vizualizare amănunțită a fătului și recoltarea în scop diagnostic a unor probe de sînge, tegumente etc. (tabelul 2.107.).

Studiul lichidului amniotic. Examenul spectrofotometric al lichidului amniotic poate prezenta modificări nu numai în afectarea fătului prin izoimunizare anti-Rh, ci se poate întîlni și în unele malformații congenitale (fără izo-

Tabelul 2.106

Riscul de recurență al malformațiilor curente la nașterile următoare (după Holmes)

Tipul de malformație	Riscul de recurență la nașterile ulterioare
Anomalii cromosomale	
(sindromul Down)	1%
O singură genă mutagenă.	
Boala renală polichistică (autosomal recesiv)	25%
Sindromul Holt-Oram (autosomal dominant)	50%
Sindromul telecantus-hipospadias (X-linkat dominant)	50% din băieții afectați 50% din fete purtătoare
Ereditate multifocală	
anencefalie-meningomielocel	2% (riscul asocierii altor malformații)
defect septal ventricular	4%
fisură de buză și palat	4%
fisură de palat singură	3%
hipospadias	7% (din băieți)
picior strîmb congenital	3%

imunizare): anencefalie, atrezie duodenală, craniostenoză și polisindactilie. Creșterea alfa-fetoproteinei în lichidul amniotic, între săptămînile 25 —35 de gestație, se însoțește de anencefalie și *spina bifida* aperata.

Diagnosticul etiologic al malformațiilor congenitale după naștere. Se indică efectuarea cariotipului numai atunci cînd se asociază malformații multiple majore și minore (cu toate că frecvența anomaliilor cromosomale este de 0,6%, numai 1/4 dintre acestea prezintă modificări care pot fi recunoscute la naștere).

Dacă nou-născutul malformat se naște mort sau decedează imediat după naștere, în afară de fotografiere, radiografiere a segmentelor malformate ale scheletului și autopsie, se vor recolta probe sterile de țesuturi pentru efectuarea studiului cromosomal din: tegumente, splină, timus și gonade.

Sîngele din cordonul ombilical sau recoltat de la nou-născutul muribund nu este adecvat pentru analiză cromosomală, leucocitele fiind neviabile.

Nu se vor efectua explorări (atît la mamă cît și la nou-născut) pentru *TORCH—sindrom* atunci cînd fătul prezintă malformații morfologice multiple, această asociere fiind foarte puțin probabilă. O singură excepție de la regulă este posibilitatea asocierii malformațiilor cardiace cu rubeola. Se vor face investigații pentru *TORCH sindrom* la nou-născutul cu microcefalie, macrocefalie, cataractă, hepatomegalie sau distrofie intrauterină.

2.11.12.1. ATREZIA COANALĂ

Acest tip de malformație se caracterizează prin astuparea membranoasă sau osoasă a orificiilor dintre nări și faringe. Atunci cînd atrezia este unilaterală, nou-născutul nu prezintă semne clinice manifeste la naștere,

Aunci cînd este bilaterală, se manifestă prin dispnee accentuată însoțită de cianoză, care are drept caracteristică faptul că se ameliorează în timpul plînsului.

Tabelul 2.107

Unele malformații ce pot fi diagnosticate în timpul vieții intrauterine folosind echografia, examenul radiologic și fetoscopia

Afecțiunea	Modificări care pot fi evidențiate intrauterin	Mod de transmitere genetic
Aceiropodia	absența mîinilor și picioarelor	A—R
Amelia	absența brațelor	A—R
Anencefalia	anencefalie	Poligenic
Arliencefalia	ciclopie, ethmoencefalie, cebocefalie	se pot asocia cu modificări de cariotip, rar A—R
Sindrom Beckwith-Wiedemann	omfalocel, macroglosie, modificări ale urechii	A—R
Sindrom Carpenter	polisindactilie	A—R
Craniu bifid cu encefalocel	encefalocel	poligenic
Sindrom criptoftalmic	ochii acoperiți de tegumente	A—R
Sindrom Ellis-van Creveld	polidactilie	A—R
Microcefalia ereditară	microcefalie	A—R
Hooteleencefalia cu fisură de buză și hipotelorism	fisură de buză	A—R?
Sindrom Holt-Oram	modificări ale membrului superior și ale poliicelui	A—D
Laurence-Moon-Biedl	polidactilia	A—R
Lissencefalia	microcefalia	A—R
Sindrom Mekel	encefalocel, microcefalie, polidactilie	A—R
Meningomielocel	meningomielocel	poligenic
Osteopetroză	creșterea densității radiologice a oaselor	A—R
Tracier-Collins	anomalii ale urechii externe	A—D

Legenda: A—R = Autosomal recesiv
A—D = Autosomal dominant

În orice caz de dispnee la nou-născut se recomandă controlul permeabilității nazale prin trecerea unei sonde prin nas în faringe. Dacă sonda sau stiletul nu pătrunde mai mult de 32 mm, diagnosticul de atrezie este sigur; dacă atinge 44 mm poate fi exclus. Diagnosticul definitiv se pune radiologic (craniu de profil) instilînd în nas o substanță de contrast (lipiodol) sau prin rinisopie posterioară sub narcoză (fig. 2.41).

Tratamentul imediat constă în alimentația prin gavaj și inserarea unui tub respirator în gură urmate de perforarea membranei sau rezecția obstacoluui osos. Afecțiunea nu are totdeauna o evoluție satisfăcătoare după operație, restenozarea orificiilor choanale producîndu-se frecvent, iar asocierea uneiincoordonări de deglutiție fiind un factor favorizant al bronhopneumoniei de aspirație.

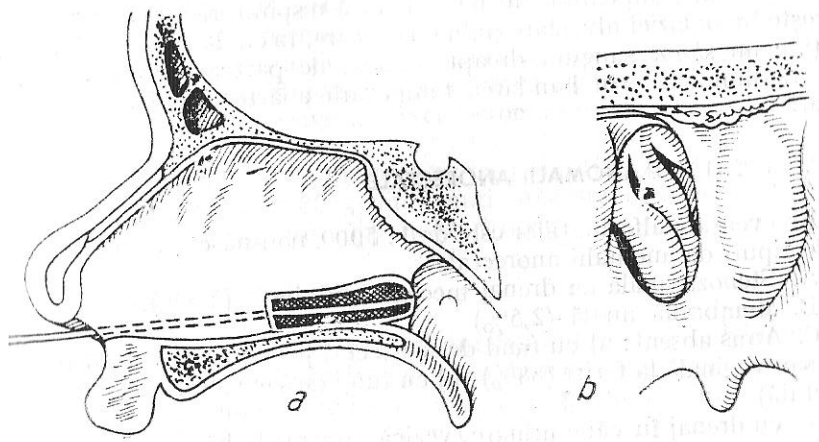


Fig. 2.41. — Atrezia choanală.

2.11.12.2. HERNIA DIAFRAGMATICĂ

În funcție de locul pe unde se produce, hernia diafragmatică[1] este de trei tipuri: a) persistența canalului pleuroperitoneal, bilateral *(Foramen Bochdalek)*; b) hernie hiatală (esofagiană[2]); c) hernia retrosternală, bilaterală.

Primele două tipuri sînt mai frecvent întîlnite.

Hernia prin canalul pleuroperitoneal este de 4 ori mai frecvent localizată pe partea stîngă, găsindu-se sacul herniar numai în 5% din cazuri. Detresa respiratorie se instalează imediat după naștere, accentuîndu-se rapid în următoarele ore, odată cu umplerea intestinului cu aer. Dispneea se însoțește de cianoză accentuată, murmurul respirator este absent pe partea afectată, cordul poate fi deplasat, iar abdomenul scobit.

Diagnosticul se pune radiologic. Se recomandă, înainte de radiografiere, introducerea unui tub radioopac în stomac. Prezența tubului în hemitoracele stîng exclude posibilitatea unui chist pulmonar sau a unei duplicații gastrice care, altfel, pot avea imagini radiologice similare cu cele din hernia diafragmatică. Această manevră nu are valoare diagnostică atunci cînd hernia se produce pe partea dreaptă, în aceste împrejurări stomacul ajungînd rareori în torace.

Pînă la operație, nou-născutul se plasează în incubator, culcat pe partea afectată, cu O_2 și aspirație gastrică continuă (pentru a diminua distensia anselor intestinale). Se preferă abordarea transabdominală a herniei pentru rezolvarea concomitentă a eventualelor malrotații intestinale asociate. Atunci cînd organele abdominale nu încap în această cavitate, se realizează, temporar, un „omfalocel intracorporeal" acoperind viscerele numai cu tegumente și țesut subcutanat.

Prin drenaj pleural se urmărește expandarea plămînului care se poate obține rapid (3 ore) sau în cîteva zile (8 zile). Chiar în condițiile unei expandări

[1] Vezi vol. 2, pag. 215, 422.
[2] Vezi vol. 2, pag. 222, 414—419.

pulmonare bune, se poate menține o acidoză respiratorie gravă. Acest lucru se datorește hipoplaziei alveolare pulmonare care, în ciuda expandării plămînului, întreține un *shunt* sanguin dreapta-stînga, de partea afectată. Acest *shunt* poate fi diminuat prin bandarea temporară a arterei pulmonare de partea afectată.

2.11.12.3. ANOMALII ANORECTALE[1]

Frecvența malformațiilor este de 1: 5000 nou-născuți. Se descriu următoarele tipuri de anomalii anorectale:

A. Stenoză anală cu drenaj meconial minim (5,5%).

B. Membrană anală (2,5%)

C. Anus absent: a) cu fund de sac rectal jos situat și fistulă perineală la băieți sau vaginală la fetițe (88%); b) cu fund de sac rectal sus-situat (agenezie anorectală);

— cu drenaj în căile urinare (vezică, uretră) la băieți

— cu drenaj în vaginul superior la fete.

Tipul A și B pot fi diagnosticate numai prin examenul perineului, ne necesitînd explorări radiologice. În tipul C, atît la băieți cît și la fete sînt necesare explorări radiologice (după 24 de ore de la naștere cînd gazele din colon conturează punga rectală) în scopul stabilirii felului leziunii.

Stenoza anală simplă se poate asocia cu fenomene de subocluzie intestinală atunci cînd prin schimbarea alimentației se trece de la laptele matern (cu scaun semi-lichid) la laptele praf (cu scaune consistente). În această formă tratamentul constă în dilatarea anală cu sonde Nélaton.

În afara inciziei membranei anale, celelalte intervenții chirurgicale practicate în anomaliile ano-rectale de tipul C sînt mai complexe și se însoțesc ulterior de incontinență anală. Din aceste motive, în aceste forme, se amînă operația pînă la vîrsta de 1 an, practicîndu-se, imediat după naștere, colostomie în scop profilactic, de a împiedica infecția ascendentă a aparatului renal.

2.11.12.4. OMFALOCELUL[2]

Omfalocelul constă în hernierea viscerelor abdominale în baza cordonului ombilical, fără modificarea vaselor acestuia. Organele abdominale fiind acoperite numai de peritoneu și de membranele amniotice sînt vizibile prin transparența acestora. Aceste membrane se pot rupe ușor în timpul nașterii producîndu-se eviscerația conținutului abdominal. Imediat după naștere omfalocelul va fi acoperit cu comprese sterile înmuiate în ser fiziologic, urmînd efectuarea de urgență a intervenției chirurgicale. Aceasta depinde de mărimea omfalocelului, de greutatea și vîrsta nou-născutului și de asocierea cu malformații la nivelul altor organe. Atunci cînd tumoarea este mică se reface peretele abdominal în straturi anatomice. În cazul omfalocelului gigant, acesta se acoperă numai cu lambouri de tegumente realizîndu-se inițial o hernie, ventrală largă; sau se folosește, în scop protetic, o plasă de dacron.

[1] Vezi 2.11.3.9. pag 322 — 324 și Pediatrie, vol. 2, pag 467 — 468

[2] Vezi vol. 2, pag. 184, 476

Intervenția chirurgicală este contraindicată în cazul nou-născutului cu stări grave determinate de prematuritate. În aceste împrejurări se va pensula sacul omfalocelului cu o soluție de mercurocrom 2% (de 4 — 6 ori în primele 24 de ore) în urma căruia se formează o crustă protectoare care se va epiteliza ulterior. În urma folosirii excesive a mercurocromului pot apare semne de intoxicație cu mercur.

Prognosticul copiilor cu omfalocel mare, necesitînd protezarea peretelui abdominal, este favorabil în 80% din cazuri. Această rată de supraviețuire scade la 60% în cazul asocierii cu prematuritatea.

2.11.12.5. GASTROSCHIZIS

Este reprezentat de un defect paraombilical al peretelui abdominal prin care herniază viscerele neacoperite de membranele amniotice. *Tratamentul* este similar cu cel al omfalocelului (vezi vol. 2, pag. 184 și 476).

2.11.12.6. HIDROCEFALIA

Hidrocefalia este reprezentată de lărgirea ventriculilor cerebrali și în special a celor laterali. Cu toate că hidrocefalia reprezintă cauza cea mai frecventă a creșterii dimensiunilor craniului în primele trei luni de viață, uneori lărgirea ventriculilor se poate întîlni la un copil cu craniu de dimensiuni normale (chiar mai mic) aceasta făcîndu-se pe seama atrofiei țesutului cerebral.

Hidrocefalia asociată cu creșterea presiunii intracraniene și cu creșterea dimensiunilor craniului este secundară unei obstrucții la nivelul căilor de drenaj al lichidului cefalorahidian (cu excepția papilomului de plex coroid). Cel mai frecvent, hidrocefalia la nou-născuți este secundară unor malformații stenozante a căilor de drenaj al L.C.R. sau unor valve gliale la acest nivel. În mod excepțional obstrucția se poate produce prin tumori maligne (meduloblastom) sau benigne (astrocitomul cerebral sau polipi coroidali) sau poate fi secundară unei meningite sau hemoragii subarahnoidiene.

Diametrul craniului este mare de la naștere, uneori poate fi de dimensiuni normale însă cu FA mare și sub tensiune.

Diagnosticul de hidrocefalie la nou-născut este confirmat de ventriculografie (și angiografie în anevrismul venei Galen).

Tratamentul constă în shunt-area LCR din sistemul ventricular într-un vas sanguin, peritoneu sau pleură. Intervenția chirurgicală este necesară aproape totdeauna deoarece oprirea spontană a evoluției unei hidrocefalii este foarte rară. Rezultatul shunt-ului (cel mai frecvent ventriculo-atrial drept prin intermediul jugularei interne din dreapta) este bun după drenaj într-o proporție de 75% din cazuri, copilul avînd o dezvoltare intelectuală ulterioară normală.

2.11.12.7. MENINGOCELUL

Reprezintă o herniere a membranei durale și arahnoidiene printr-un defect osos al craniului sau al coloanei vertebrale. Sacul herniar este complet acoperit de tegumente la naștere (spre deosebire de mielomeningocel) este situat, mai frecvent, în regiunea occipitală și lombară. De obicei, nu se înso-

țește de hidrocefalie sau de tulburări neurologice. Atunci cînd hernia este ventrală (în pelvis, toace etc.) pune probleme de diagnostic.

Intervenția chirurgicală este necesară mai ales atunci cînd comunică cu exteriorul (pericol de meningită). Se ligaturează și se rezecă sacul herniar (în hernia ventrală se lasă pe loc).

2.11.12.8. MENINGOMIELOCELUL

Este cel mai frecvent defect de închidere al tubului neural, întîlnindu-se cu o frecvență de 1 — 5/1 000. Leziunea constă în prezența țesutului nervos în sacul herniar și în asocierea cu tulburări neurologice (hidrocefalia, malformațiile cerebrale) și în alte organe; gastrointestinale sau ale scheletului). Leziunile neurologice constau din disfuncții ale vezicii pînă la paraplegie.

Localizarea cea mai frecventă este în partea inferioară a toracelui și lombosacrat. Sacul herniar este numai parțial acoperit cu tegumente, fiind expuse liber membrana arahnoidiană și țesutul medular.

Meningomielocelul se asociază frecvent cu *spina bifida* și alte anomalii ale coloanei vertebrale.

Se recomandă intervenția chirurgicală în primele 24 de ore după naștere (pericol de meningită). Operația constă în reintroducerea măduvei în canalul medular și în suturarea durei, fasciei și tegumentelor. Adesea, după intervenție se poate produce o hidrocefalie care necesită drenaj. Acești copii vor pune probleme complexe urologice, ortopedice și neurologice.

2.11.12.9. PROBLEME ORTOPEDICE (perioada neonatală)

2.11.12.9.1. Luxația congenitală de șold

Modificarea constă în luxarea capului femural din *acetabulum*. Frecvența afecțiunii este de 1: 800 nou-născuți, cu o predilecție pentru sexul feminin de 1: 8. Luxația este favorizată de prezentația pelviană și de o predispoziție constînd în scăderea tonusului muscular la acest nivel (componentă mixtă, mecanică și ereditară).

Luxația congenitală de șold trebuie diagnosticată în perioada de nou-născut. Tehnica descrisă de Ortolani în 1936 constă într-o manevră de punere în evidență a unui șold deja luxat: nou-născutul este așezat în poziție dorsală cu coapsele la un unghi de 90° față de bazin și cu genunchii fixați în podul palmei examinatorului, în așa fel încît, indexul acestuia se găsește extern pe marele trohanter și policele în interiorul coapsei. În timpul abducției coapselor, prin apăsarea pe marele trohanter (din afară-înăuntru) se simte un „clic" („resortul de intrare") care este dat de reintrarea capului femural, luxat, în *acetabulum*. Acest semn este uneori, mai greu de evidențiat la nou-născut deoarece capul femural poate luneca lin peste marginea puțin pronunțată a acetabulului (fig. 2.42).

Manevra lui Ortolani se completează cu punerea în evidență a „instabilității articulației șoldului". În poziția mai sus descrisă se aduc coapsele copilului apăsînd cu policele dinăuntru în afară și împingînd coapsa posterior. Se percepe un „resort de ieșire" a capului femural din *acetabulum* (semn descris de Barlow în 1962) (fig. 2.43).

Asimetria pliurilor cutanate de la nivelul coapselor și feselor nu reprezintă un semn de luxație congenitală de șold în perioada de nou-născut.

Atît șoldul luxat reductibil, cît și șoldul luxabil reprezintă două stadii diferite ale aceleiași patologii și, deci, cînd semnele mai sus descrise sînt prezente, se trimite sugarul la un ortoped.

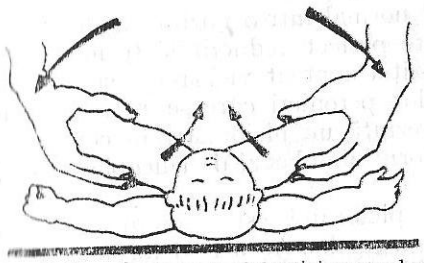


Fig. 2.42. — În timpul abducției coapselor, prin apăsarea pe marele trohanter din afară înăuntru, se percepe un „clac" care este produs de reintrarea capului femural, luxat, în acetabulum (Ortolani).

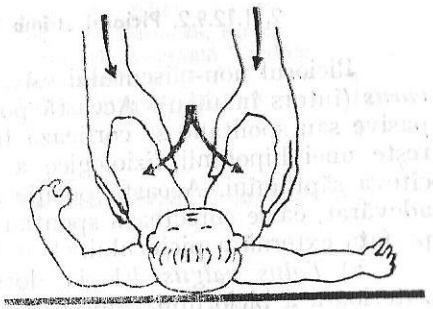


Fig. 2.43. — Punerea în evidență a instabilității articulației șoldului prin adducția coapselor apăsînd cu policele dinăuntru în afară și împingînd posterior, se percepe un „resort de ieșire" a capului femural din acetabulum (Barlow).

În perioada de nou-născut examenul radiologic (spre deosebire de sugarul mai mare, la care evidențiază aspectul displazic al articulației cotiloide) poate diferența numai un șold luxat de unul neluxat, lucru care se poate evidenția foarte bine și numai prin examenul clinic.

Tratamentul șoldului luxabil constă în înfășarea nou-născutului cu ajutorul unui scutec special, cu coapsele în abducție, timp de cîteva luni pînă în momentul în care examenul radiologic evidențiază sau nu o displazie cotiloidă (fig. 2.44).

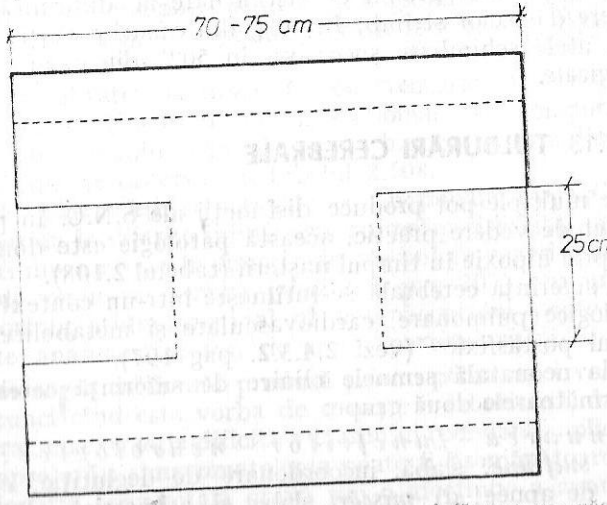


Fig. 2.44. — Schema unui scutec pentru înfășarea nou-născutului cu luxație congenitală de șold în scopul menținerii unei abducții permanente a coapselor.

Pentru șoldul luxat se folosesc diferite tipuri de atele (Van Rosen, Petit) care mențin coapsele sugarului în abducție. Atunci cînd tratamentul ortopedic este aplicat din prima săptămînă de viață, durează o perioadă de 11 — 14 săptămîni, rezultatul fiind foarte bun.

2.11.12.9.2. Piciorul strîmb congenital

Piciorul nou-născutului este în mod normal într-o poziție moderată de *varus* (întors înăutru). Această poziție este perfect reductibilă (prin mișcări pasive sau spontane se corijează total poziția aparent vicioasă); ea se datorește unei hipotonii fiziologice a mușchilor peronieri care se remediază în cîteva săptămîni. Această poziție nu reprezintă un picior strîmb congenital adevărat, ea se corectează spontan cu ajutorul unor benzi de leucoplast fixate pe fața externă a piciorului.

a) *Talus valgus*. Flexia dorsală a piciorului este accentuată, fața anterioară a piciorului venind în contact cu gamba. Această deformare, chiar moderată, se corectează incomplet prin folosirea atelelor, rămînînd uneori un picior plat *valgus* permanent.

Dacă deformarea de tip *talus valgus* se asociază cu abducția 1/2 anterioare a piciorului, se realizează „piciorul convex" prin verticalizarea astragalului. Aceasta este forma de picior strîmb cu evoluția cea mai nefavorabilă; corecția prin atele fiind imposibilă se recomandă procedee chirurgicale rezultatele fiind, și așa, inconstante.

b) *Varus equin (Clubfoot)*. Piciorul este întors înăuntru și în jos. Călcîiul este ridicat, iar 1/2 anterioară a piciorului este răsucită și lățită. Maleola laterală este proeminentă, iar maleola internă este înfundată în unghiul pe care-l face piciorul la acest nivel. Tratamentul constă în corecția treptată a poziției piciorului prin atele schimbate săptămînal în primele 2 luni, iar apoi la 2 săptămîni pe o perioadă de timp ce se poate întinde pînă la 1 — 2 ani. Rezultatele depind de gradul de accentuare al diformității piciorului. În formele severe de picior strîmb, în 50% din cazuri corecția se poate face ortopedic, prin atele schimbate succesiv; în 50% din cazuri sînt necesare corecții chirurgicale.

2.11.13. TULBURĂRI CEREBRALE

Deși cauze multiple pot produce disfuncții ale S.N.C. în perioada neonatală, din punct de vedere practic, această patologie este dominată de leziunile produse prin hipoxie în timpul nașterii (tabelul 2.108).

De obicei, suferința cerebrală se întîlnește într-un context mai larg de modificări patologice pulmonare, cardiovasculare și metabolice, care realizează „sindromul postasfixic" (vezi 2.4.3.2. pag 197).

În perioada neonatală semnele clinice de suferință cerebrală se pot sistematiza în următoarele două grupe:

A. *Diminuarea funcțiilor neurologice: a) țipăt;* absent, slab; b) *sucțiune:* slabă, incoordonare de deglutiție; c) *respirații:* neregulate, crize de apnee; d) *mișcări* slabe și asimetrice ale membrelor: e) *reflexe arhaice:* diminuate, absente sau asimetrice; f) *reflexe osteotendinoase diminuate;* g) *percepție vizuală diminuată.*

Tabelul 2.108

Cauze care pot determina un comportament neurologic anormal la nou-născut

Prenatale

- Suferința fetală cronică (toxemie, diabet matern)
- Anomalii cromosomale (trisomia 21 — Down, Edward-18, Patau-13)
- Malformații congenitale (hidrocefalie, microcefalie, hidranencefalie)
- Infecții cronice intrauterine: citomegaloviroză, rubeolă, toxoplasmoză, herpes
- Neurofibromatoză, anomalii neuromusculare (atrofia musculară spinală Werdnig-Hoffmann, miopatia congenitală, glicogenoze musculare, miastenia tranzitorie)
- Medicamente: barbiturice, anestezice generale și locale, anticonvulsivante, tranchilizante administrate mamei în travaliu.

Intranatale

- Mecanice: forceps înalt, disproporție cefalo-pelvină, prezentație pelviană, cu producerea hemoragici subdurale și subarahnoidiene
- Hipoxie și ischemie acută secundare distociei de travaliu.

Postnatale

- Boli acute însoțite de hipoxie accentuată: detresă respiratorie idiopatică, crize prelungite de apnee, bradicardie, stop cardiac
- Infecții; meningoencefalite
- Metabolice; hipoglicemie, hipocalcemie, hipomagneziemie, hiponatremie, hipernatremie, hiperbilirubinemie, hipotiroidism, hipertiroidism, boli metabolice congenitale.

B. *Reacții neurologice anormale* (comportament neurologic anormal); *a*) țipăt strident, vaiet, sau absența țipătului; *b*) tonus: spasticitate, rigiditate, opistotonus, convulsii sau hipotonie; *c*) clonus spontan și provocat accentuat (jitteriness); *d*) reflexe osteotendinoase hiperreactive, urmate de clonus prelungit; *e*) mișcări anormale ale ochilor: spasme, nistagmus, privire fixă; *f*) grimasă de suferință; *g*) semne de hipertensiune intracraniană: FA sub tensiune, midriază, pupile areactive; *h*) apatie, sărăcia mișcărilor; *i*) tulburări de deglutiție; *j*) respirație superficială, neregulată sau crize de apnee.

Unele tipuri de comportament neurologic anormal pot avea mai multe semne asociate: de exemplu, apatia poate fi asociată cu țipăt slab, depresie respiratorie și hipotonie.

Hiperexcitabilitatea se însoțește de tremurături, convulsii, hipertonie și un țipăt strident. Uneori o anumită anomalie de comportament domină tabloul clinic: de exemplu, convulsiile sau hipotonia. Cauzele acestora pot fi multiple, așa cum se observă în tabelul 2.108.

Datorită imaturității structurale și funcționale a S.N.C. la nou-născut răspunsul acestuia la diferite injurii este stereotip și limitat. Modificările neurologice vor fi interpretate în funcție de stadiul de reactivitate al nou-născutului (stare de veghe sau somn), (vezi 2.6, pag 207). În unele împrejurări cauza comportamentului anormal al nou-născutului poate fi sugerată de anumite date anamnestice sau de unele particularități simptomatologice:

● *Hemoragia subdurală* produsă prin ruptura unei vene cerebrale este probabilă atunci cînd este vorba de o naștere laborioasă, la un nou-născut normoponderal, cu extracție dificilă a craniului (pelviană, aplicație de forceps). În aceste împrejurări simptomatologia poate fi asemănătoare cu cea întîlnită într-o cardiopatie congenitală gravă sau o afecțiune a aparatului respirator și constă în: cianoză generalizată, hipotonie, adinamie și respirație rapidă neregulată.

• *Administrarea unor droguri sedative sau analgetice mamei* în timpul travaliului pot induce la nou-născut apatie, hipotonie, lipsa reflexului de supt și deglutiție precum și tulburări respiratorii.

• *În infecțiile cronice intrauterine* (citomegaloviroză, toxoplasmoză) simptomatologia poate fi dominată de crizele convulsive, pe cînd în infecția acută, septicemică nou-născutul poate prezenta numai tulburări de tonus și reactivitate.

• *Tulburările metabolice și electrolitice* se pot manifesta prin convulsii (hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagneziemia, hipo- și hipernatremia), aceste modificări fiind mai frecvent întîlnite la nou-născuții care primesc perfuzii intravenoase.

• *Defectele cerebrale structurale* pot fi afirmate în prezența unui rezultat anormal la transiluminarea craniului sau în prezența unor anomalii majore ale capului sau feței.

• *Anomaliile congenitale neuromusculare* sînt rare; — hipotonia este cea mai frecventă: 25% din nou-născuții mamelor cu *miastenia gravis*, au miastenie tranzitorie la naștere sau scurt timp după aceea, manifestată prin efort respirator diminuat, țipăt slab, dificultăți la supt, mișcări oculare anormale și hipotonie. Semnele dispar prompt după 1 mg — clorură de edrophonium (Tensilon) intravenos. Tratamentul de întreținere cu 1—5 mg prostigmină poate fi necesar pînă la 6 săptămîni. Unele miopatii congenitale se moștenesc autosomal dominant, în vreme ce boala Werdnig-Hoffmann și glicogenozele musculare se moștenesc autosomal recesiv. În boala Werdnig-Hoffmann poate exista un istoric de mișcări fetale reduse și reflexele tendinoase sînt absente. Însă, cu excepția miasteniei grave tranzitorii, diagnosticul precis în acest grup de boli se bazează pe biopsia musculară și electromiografie.

• **Efectele hipoxiei asupra SNC la nou-născut.** Sediul leziunilor hipoxice la nivelul sistemului nervos central este diferit în funcție de vîrsta gestațională a nou-născutului. Această diferențiere este determinată de stadiul de dezvoltare anatomică a creierului în funcție de vîrsta nou-născutului.

Pînă la vîrsta de 33 de săptămîni de gestație zona matricei germinale subependimare este bogat vascularizată. Condițiile locale de circulație și pereții fragili ai acestor vase favorizează producerea hemoragiilor la acest nivel și ruperea lor cu inundație ventriculară.

La nou-născutul la termen zona cea mai vulnerabilă la hipoxie este cortexul. Leziunile necrotice corticale se produc mai frecvent în regiunea parasagitală, posterioară (prin compresiune pe planurile dure osoase și tendința la ischemie în condiții de hipotensiune). Adesea se poate face o corelație între felul și sediul hemoragiei cerebrale, vîrsta gestațională, evoluția travaliului și simptomatologia clinică (tabelele 2.109 și 2.110).

Investigațiile necesare în cazul unui nou-născut cu comportament neurologic anormal *. Pentru toți nou-născuții: *a)* glicemie; *b)* natremie; *c)* pH capilar, pCO_2 (Astrup); *d)* hemocultură, urocultură, culturi din L.C.R.; *e)* hemogramă; *f)* examen de urină pentru miros și substanțe reductoare (Clinistix și Clinitest).

* După Chiswick

Fiziopatologia și aspectele clinice ale hipoxiei și hemoragiei cerebrale la nou-născut
(după Larroche)

	V.G.	Etiologie	Fiziopatologie	Clinica	Laborator	Prognostic
Hemoragia subaracnoidiană (severă)	N. P.	distocie travaliu	vasodilatație pia-, extravazat, ruptură	țipăt strident, iritabilitate, apnee, hipertonie m. extensori, convulsii	L.C.R. sînge	general favorabil; hidrocefalie ocazional
Hemoragie subaracnoidiană (ușoară)	N. P.	asfixie	vasodilatație, extravazat	iritabilitate, țipăt strident, hipotonie	L.C.R. sînge	recuperare completă
Leucomalacie periventriculară	P	nespecific	flux sanguin cerebral scăzut, anoxie, necroză a subst. albe periventriculare	letargie, hipotonie, asimptomatică	L.C.R. normal	paralizie cerebrală, diplegie spastică
Hemoragie ventriculară	P	prematur + detresă resp. idiopatică	anoxie, hipernatremie, distensie venoasă, hemoragie subependimară, ruptură în ventricul	comă, apnee, convulsii, hipotonie, scădere PaO_2 și Ht	L.C.R. sînge, EEG vîrfuri tomografic scan ++	deces, hidrocefalie frecvent
Necroză cerebrală severă (gr. III)	N	asfixie severă, prolaps. cordon, dezlipire placentă, distocie,	flux cerebral scăzut, anoxie, acidoză celulară, edem necroză celulară masivă	comă, apnee, hipotonie, *status epilepticus*, FA bombează	EEG convulsii albuminurie, hematurie, oligurie	deces 50 % retard, microcefalie, epilepsie
Necroză cerebrală medie (gr. II)	N	distocie acută mai puțin severă	leziuni din stadiul anterior mai puțin severe	letargie, iritabilitate, convulsii, hipertonie, FA bombează	EEG vîrfuri lente; urină; alb + hem.	retard, spasticitate, atetoză 30%
Necroză cerebrală ușoară (gr. I)	N	disproporție cefalo-pelvică, compresie	edem	iritabilitate, convulsii, țipăt strident	EEG normal frecvent	normal
Hemoragie subdurală (masivă)	N	dificultăți de travaliu	ruptură de sinusuri venoase și a venelor mari din dura mater	Apgar scăzut, comă, apnee, convulsii, FA sub tensiune	tomografie (+) scan, (+) punctie subdurală	deces, retard, spasticitate

V.G. = vîrsta gestațională
N. = nou-născut normoponderal
P = nou-născut prematur

Tabelul 2.110

Semne clinice neurologice cu prognostic nefavorabil (după Zieglr)

Apnee imediat după naștere și prelungită peste 10 minute
Pupile nereactive
Absența totală a reflexelor primare
Semne neurologice asimetrice
Transiluminare cerebrală asimetrică
Semne neurologice asimetrice și dificultăți în alimentație
Semne neurologice asimetrice și crize de apnee
Apatie urmată de hiperexcitabilitate și hipertonia mușchilor extensori

Pe lîngă acestea se practică transiluminarea craniului care poate evidenția anomalii cum ar fi: chistul subarahnoidian, hematomu subdural; hidrocefalia, hidranencefalia, chisturi porencefalice și atrofia cerebrală se pot diagnostica pe un halo de iluminație ce se extinde cu mai mult de 2,5 cm de cadrul sursei luminoase — în regiunea frontală — și cu mai mult de 1 cm în regiunea occipitală. Această investigație este importantă întrucît găsirea unei anomalii intracraniene din cele de mai sus ne scutește de alte investigații.

Pentru septicemie antepartum: IgM serice, culturi virale (faringe și urină), serologie, radiografie craniană. *Pentru tulburări metabolice/electrolitice:* calciul și magneziul plasmatic; cromatografia aminoacizilor; cromatografia acizilor organici; amoniul plasmatic; perfuzie intravenoasă (pentru diagnostic) a 25 mg de piridoxină în caz de convulsii intratabile.

Pentru hemoragii intracraniene netraumatice se va nota dacă L.C.R. este sanguinolent (cînd este luat pentru culturi); teste de coagulare.

Pentru boli neuromusculare se va injecta intramuscular 1 mg de tensilon la copii hipotoni (pentru diagnostic); biopsie musculară; electromiografie; creatin-fosfokinaza plasmatică.

Pentru boli cromosomale: culturi de limfocite și examinarea cromosomilor; rolul EEG. nu este esențial, dar poate fi de ajutor pentru stabilirea prognosticului.

Investigații rareori indicate: puncție ventriculară, puncție subdurală, pneumoencefalografie gazoasă.

Se prezintă mai jos cîteva *cauze*, mai frecvente, ale *comportamentului neurologic anormal la nou-născut:*

a) *Hipoxia.* De obicei apatia se însoțește de hipotonie iar hiperexcitabilitatea și convulsiile cu hipertonie. Uneori, semnele sînt unilaterale (hemisindrom). Uneori tabloul e schimbător (apatie urmată de hiperexciabilitate). Circumstanțele sugestive pentru apariția hipoxiei trebuie căutate cu atenție în antecedentele pre-, intra- sau postnatale ale nou-născutului.

Un nou-născut care a prezentat risc de hipoxie nu este exclus să aibă însă și altă cauză de comportament neurologic anormal (de exemplu septicemie, tulburare metabolică).

b) Probabilitatea traumatismului la naștere este mai ușor de dedus din felul expulsiei decît probabilitatea hipoxiei.

Hemoragia subdurală este de multe ori fatală și rezultă din ruptura unei vene cerebrale mari sau din sfîșierea unui sinus dural. Tabloul clinic al rupturii de tentoriu (cort al cerebelului) — care este ușor de confundat cu o boală congenitală de cord sau o tulburare respiratorie — constă din: nou-

născut la termen, cianotic, cu echimoze, apatic, hipotonie și respirații rapide și neregulate.

Traumatismul măduvei cervicale poate apărea într-o expulsie pelviană dificilă și se poate manifesta la nou-născut cu apatie, hipotonie, paralizia vezicii urinare (mărirea și de volum).

c) *Medicamente administrate mamei* (sedative, analgezice) pot duce la nou-născut la apatie, lipsa refluxului de supt și de înghițire, depresie respiratorie, hipotonie.

d) *Septicemia.* Convulsiile neonatale pot fi singurul semn al unor infecții intrauterine (citomegalia, rubeola, toxoplasmoza). Rareori, în asemenea cazuri, există semne sugestive pentru o infecție a mamei în timpul sarcinii; investigațiile relevante sînt cerute de lipsa găsirii altor cauze ale convulsiilor.

Un nou-născut apatic, hipoton poate avea o infecție bacteriană severă *(meningite* sau *septicemie).*

e) *Tulburările metabolice și electrolitice.* Convulsiile pot fi produse de hipoglicemie, hipocalcemie și hipomagneziemie, hipo- sau hipernatremie (vezi 2.11.9.1.; 2.11.9.3.; 2.11.9.4.; 2.11.9.5)

Nou-născuții ce primesc perfuzii intravenoase au riscul dezvoltării acestor tulburări.

Multe boli ereditare de metabolism se pot prezenta la vîrsta neonatală cu apatie, hipotonie sau convulsii (vezi capit. 2.11.9. și vol. 3, capitolul „Boli de metabolism").

2.11.13.1. HEMORAGII INTRACRANIENE

Există trei factori cauzali importanți și adesea în interrelație unul cu altul: 1) prematuritatea; 2) hipoxia; 3) traumatismul. Cînd nou-născutul este prematur, se poate demonstra și deficitul factorilor de coagulare dependenți de vitamina K. Hipoxia este frecventă la prematuri, fie la naștere, fie mai tîrziu, datorită membranei hialine.

Traumatismul este o cauză importantă de hemoragie intracraniană la nou-născutul matur (diferite manevre, aplicarea de forceps, prezentația pelviană, pelvisul strîmt, travaliul precipitat, abuzul de ocitocice — sînt factori ce cresc riscul la acești copii).

Anatomic. Hemoragia intracraniană *hipoxică* este frecvent întîlnită la prematuri. Hemoragiile subependimare din venele terminale din pereții ventriculilor laterali pot sfîșia glia primitivă și inundează în cele din urmă în ventriculii (uni- sau bilateral). La alți prematuri, se întîlnește hemoragie masivă subarahnoidiană.

La nou-născuții maturi, se produc sîngerări subarahnoidiene mai puțin severe, prin transvazarea sîngelui din venele meningeane congestionate sau lezarea capilarelor intracerebrale se ajunge la peteșii multiple perivasculare, cu hipoxie.

Hemoragia traumatică este totdeauna subdurală. Sîngerarea apare din sinusurile venoase care au fost implicate în ruptura tentoriului (cortului cerebelului) sau din marea venă cerebrală a lui Galen înainte de a intra în *sinus rectus.* Cînd hemoragia subdurală este subtentorială, poate amenința

centrii vitali din bulb. Alteori ea se răspîndește supradural, pe emisferele cerebrale (uni- sau bilateral).

Hemoragia intraventriculară și hemoragia subarahnoidiană se întîlnesc cu precădere la prematurii cu M.M.H. sau cu crize repetate de apnee. Apatia și hipotonia sînt semne frecvente ce apar înaintea sîngerării, îngreunînd mult diagnosticul clinic. Semnele acestui tip de hemoragii intracraniene rarecori constau din convulsii și hiperexcitabilitate; cel mai des sînt reprezentate de apariția bruscă a unei scăderi a reacțiilor la stimulii extreni, în asociere cu o bruscă și inexplicată scădere a PaO_2, a pH-ului sanguin și cu semne de insuficiență circulatorie periferică. Cînd tulburările de coagulare joacă un rol în etiologie, sîngerările din bontul ombilical și la locurile de injecție pot fi sugestive pentru diagnostic.

Aceste semne apar la nou-născuții ce au avut hipoxie sau apnee la naștere. Este greu de stabilit dacă semnele prezentate de nou-născut ulterior sînt datorite edemului cerebral temporar și congestiei sau este vorba de o veritabilă hemoragie intracraniană. Copiii ce s-au născut asfixiați și șocați; ei rămîn apoi letargici, incapabili să sugă cu respirații neregulate, cu absența reflexului Moro (mai rar, sînt hiperiritabili, cu tremurături ce pot semăna cu convulsii).

Fontanela anterioară poate bomba (dar acest semn poate ține numai de edemul cerebral).

La prematurii cu MMH, hemoragia intracraniană poate să nu producă nici un semn neurologic (J. H. Hutchison).

Hemoragia subdurală traumatică a nou-născutului matur, după o naștere mai grea, poate fi diagnosticată cu mai multă siguranță (în comparație cu hemoragia prin hipoxie la prematur). Această afirmație este mai adevărată în cazurile în care sugarul ce pare în stare bună la naștere dezvoltă semne cerebrale după cîteva ore sau zile.

Cînd hemoragia este subtentorială, sugarul este letargic sau comatos, are respirații neregulate sau crize de apnee și poate prezenta rigiditatea cefei sau chiar ușor opistotonus.

Cînd hemoragia este supratentorială (deasupra unui emisfer cerebral sau a amîndurora), fontanela anterioară este sub tensiune sau bombează. Debutul este acut cu hiperiritabilitate sau convulsii, ce pot fi unilaterale. De partea hemoragiei subdurale, pupila este dilatată și reacționează lent la lumină; poate exista și ptoză palpebrală.

Diagnosticul se face prin puncția spațiului subdural (cu un ac scurt și gros, cu direcție perpendiculară, în unghiurile laterale ale fontanelei).

2.11.13.1.1. Hemoragia peri- și intraventriculară

Este cea mai importantă varietate de hemoragie neonatală intracraniană

La prematurii născuți după mai puțin de 35 de săptămîni de gestație (în special la aceia născuți după mai puțin de 32 săptămîni) sau care cîntăresc mai puțin de 1 500 g, incidența bolii este de 40 — 45%.

Hemoragia peri- și intraventriculară se produce în vasele mici, mai ales capilare, din matricea germinativă subependimară și juxtaventriculară. Această structură, foarte celularizată, fără țesut de susținere, opune o rezistență mică la presiunea intravasculară. Hemoragia (favorizată în acest fel)

începe la nivelul capului nucleului caudat și al foramenului Monro. Aproximativ 80% din cazurile de hemoragie periventriculară, prin ruptura ependimului, pătrund în sistemul ventricular.

Patogenia bolii este legată de factori ce privesc distribuția și reglarea fluxului sanguin cerebral, presiunea intravasculară, integritatea vasculară și mediul extravascular (matricea germinativă).

Factorii intravasculari: Înainte de 32 — 34 săptămîni de gestație, fluxul cerebral e distribuit cu precădere spre această matrice germinativă subependimară. În comparație cu aportul vascular al cortexului cerebral, o cantitate disproporționat de mare din fluxul sanguin cerebral intră în circulația periventriculară. Orice factori care produc creșterea fluxului sanguin cerebral la prematurul mic au tendința să hiperperfuzeze în mod preferențial regiunea periventriculară.

În caz de hipoxie perinatală moderată la prematur fluxul sanguin cerebral variază direct proporțional cu presiunea arterială (autoreglarea circulației cerebrale este anulată). Deci, fluxul sanguin din regiunea periventriculară devine sensibil la modificările presiunii sîngelui arterial. Creșterea presiunii arteriale și a fluxului sanguin cerebral au fost puse în evidență în primele minute după naștere, în legătură cu activitatea motorie-spontană sau asociată cu manipularea nou-născutului — cu somnul, cu mișcări rapide ale ochilor, crize de apnee, convulsii, asfixie, perfuzii cu coloizi sau bicarbonat, exsanguinotransfuzie.

În caz de asfixie, trei factori acționează combinat spre a crește fluxul cerebral: hipercapnia, redistribuția preferențială a sîngelui spre creier (similară cu reflexul de „scufundare" la unele animale) și hipertensiunea arterială. Fluxul cerebral crește cu 240% în structurile cerebrale adînci la animalul nou-născut în caz de asfixie. Creșterea presiunii în patul capilar periventricular poate fi exacerbată de creșterile presiunii venoase, ca urmare a insuficienței miocardice din asfixia perinatală. Și pentru această creștere a presiunii venoase locul cel mai vulnerabil este tot foramenul Monro și capul nucleului caudat.

Factorii vasculari (endoteliali) includ integritatea intrinsecă a capilarelor periventriculare din matricea germinativă; observațiile anatomice arată că acest pat capilar este relativ imatur și deci foarte vulnerabil. Activitatea metabolică a celulelor endoteliale ale capilarelor creierului sugerează că aceste celule sînt dependente de metabolismul oxidativ și deci ușor de lezat de orice injurie hipoxică.

Factorii extravasculari: Regiunea periventriculară — sediul matricei germinale ependimare — este gelatinoasă și oferă un suport redus pentru vasele mici care o străbat. Această matrice nu dispare decît atunci cînd fătul ajunge la termen; prematurul este extrem de vulnerabil. Se adaugă o activitate fibrinolitică excesivă (de origine necunoscută) în regiunea periventriculară a creierului nou-născutului prematur, care poate contribui la extinderea leziunii și poate explica de ce o hemoragie capilară se extinde în ventriculi sau în parenchimul cerebral, devenind o leziune masivă.

Clinica variază de la o deteriorare neurologică dramatică pînă la o expresie foarte subtilă, chiar silențioasă. Momentul debutului este de cele mai multe ori în primele 2 zile de viață. Cu ajutorul ultrasonografiei seriale, hemoragia a fost detectată din primele 12 ore de viață.

Două sindroame clinice însoțesc hemoragia:

a) *Forma supraacută* reprezintă o deteriorare catastrofală, la nou-născutul cu hemoragie majoră. Se manifestă clinic prin șoc, scăderea bruscă a hematocritului, bombarea FA (FA poate bomba în primele 24 ore în următoarele împrejurări: edem cerebral, hemoragie subarahnoidiană, meningită sau hipercapnee), urmate de comă, paralizie flască, stop respirator și deces. Acest tip de hemoragie cerebrală se mai poate asocia cu convulsii, crize de apnee, bradicardie, persistența unei acidoze metabolice neexplicabile și hipoglicemie.

b) *Forma subacută* se manifestă ca o deteriorare „în salturi" la nou-născutul cu hemoragie mai mică; în acest ultim caz simptomatologia este discretă și poate fi ușor trecută cu vederea. Semnul cel mai sigur este o scădere neexplicabilă a hematocritului sau lipsa creșterii sale după o transfuzie.

Diagnosticul poate fi considerat precizat cu ajutorul tomografiei computerizate (CT-scan) sau cu ajutorul ultrasonografiei (transfontanelare).

Prognosticul ține de amploarea hemoragiei. În caz de hemoragie moderată — mortalitatea este aproximativ de 10% și dilatarea ventriculară progresivă posthemoragică are o incidență de 20%. Cînd hemoragia este mare, majoritatea nou-născuților sucombă. La cei ce supraviețuiesc se dezvoltă o hidrocefalie progresivă cu deficite motorii și intelectuale severe.

Tratamentul preventiv. Probabil că momentele critice sînt evenimentele postnatale; de aceea se va acorda o importanță deosebită nu numai unor „manevre agresive" cum sînt: ventilația asistată și perfuziile intravenoase, ci și gesturilor celor mai anodine, limitîndu-ne la o manipulare cît mai redusă și blîndă a nou-născutului prematur.

Cea mai eficace profilaxie a hemoragiei ventriculare ar fi transportul mamelor la care se anunță o naștere prematură spre centre perinatale ce dispun de facilități deosebite privind resuscitarea nou-născuților. Deci este mai eficient transportul mamei cu risc mare decît a nou-născutului cu risc mare („cel mai bun incubator de transport este uterul matern").

Tratamentul curativ: dispunem de posibilități reduse. Cel mai important obiectiv imediat este menținerea perfuziei cerebrale.

Scăderea presiunii intracraniene prin puncție lombară (uneori ventriculostomie) poate fi indicată.

Creșterea perfuziei cerebrale poate duce la extinderea hemoragiei sau la apariția uneia noi. Se vor evita factorii care duc la creșterea abruptă a fluxului sanguin cerebral ca: hipercapnia, hipoxemia, acidemia, perfuzia rapidă de coloizi, sînge sau soluții hipertone.

Dimensiunile ventriculare pot fi urmărite prin determinări seriale cu ultrasunete sau CT-scan (în scopul detectării și tratării precoce a hidrocefaliei posthemoragice înainte de apariția semnelor clinice de hipertensiune intracraniană).

2.11.13.1.2. Hemoragia subdurală

Este întîlnită din ce în ce mai rar în condițiile obstetricii moderne. Hemoragia se produce prin ruptura sinusului sagital, venei lui Galen, sinusului lateral și venelor superficiale la nivelul convexității cerebrale.

Etiologia este exclusiv traumatică (prezentația pelviană și aplicația defectuoasă a forcepsului).

Clinic: Prima respirație se instalează cu dificultate, și este urmată de comă, devierea asimetrică a globilor oculari, pupile inegale (de partea afectată), tahipnee și opistotonus. Evoluția este, adesea, nefavorabilă cu pupile dilatate și stop respirator. Boala poate evolua la supraviețuitori, cu hidrocefalie și hematom subdural cronic. Hemoragiile de la nivelul emisferelor pot fi asimptomatice sau însoțite de convulsii focale.

Diagnosticul este confirmat prin următoarele investigații paraclinice: echoencefalografie, tomografie, EEG, PI cu LCR normal (atunci cînd se rup și vasele arahnoidiene, LCR poate fi sanguinolent).

Tratament. Se fac puncții subdurale repetate (nu se extrag mai mult de 15 ml odată), pînă la golirea treptată a sîngelui colectat. Dacă nu se obțin rezultate bune în 2—3 săptămîni, se practică drenajul chirurgical.

2.11.13.1.3. Hemoragia subarahnoidiană

Este cea mai frecventă formă de hemoragie la nou-născut cu evoluție favorabilă. Acest tip de hemoragie cerebrală se produce prin ruperea sau extravazarea sîngelui la nivelul vaselor meningeane emisferice (mai ales venoase, hemoragia fiind de mică intensitate).

Etiologie: distocie de travaliu cu hipoxie, întîlnită mai frecvent la prematurul cu greutatea sub 1 500 g.

Simptomatologie și prognostic. Hemoragiile puțin extinse, sau chiar cele mai largi, pot evolua fără semne clinice. Acest tip de hemoragie se poate manifesta prin convulsii, cu debut în ziua a 2-a de viață, cu stare clinică bună între crize și cu prognostic favorabil.

O complicație posibilă este hidrocefalia.

Tratamentul este nespecific

2.11.13.1.4. Tratamentul leziunilor hipoxice și al hemoragiei cerebrale

Tratamentul preventiv reprezintă măsura cea mai eficientă de scădere a mortalității și a sechelelor secundare leziunilor S.N.C. prin hipoxie și hemoragie. Eliminarea traumatismului obstetrical precum și a hipoxiei intra- și extrauterine ar putea rezolva problema hemoragiei cerebrale la nou-născut. Acest lucru se poate realiza în două moduri:

Surprinderea suferinței fetale prin hipoxie în timpul travaliului prin monitorizarea tuturor nașterilor cu risc (cel puțin) și lărgirea indicațiilor de operație cezariană, în special, la prematur în prezentație pelviană. Mortalitatea prematurilor născuți în prezentație pelviană este de 16 ori mai mare decît a nou-născuților cu aceeași greutate, născuți în prezentație craniană. Avînd în vedere că incidența prezentației pelviene la prematuri cu greutate sub 1 500 g este de 30%, procentul este mai mult decît semnificativ (Goldemberg R., Nelson K.)

Monitorizarea, în perioada postnatală, a tuturor nou-născuților cu afecțiuni însoțite de hipoxie (membrană hialină, crize de apnee, infecții etc.) și încercarea, pe cît posibil, prevenirii acesteia.

Tratamentul curativ:

a) Incubator + monitor.

b) Neutralitate termică.

c) Perfuzie cu glucoză 10% 60 ml/kg/zi.

d) Administrarea de O_2 pentru menținerea unei PaO_2 corespunzător; eventual respirație asistată.

e) Corectarea tulburărilor metabolice; hipoglicemie, hipocalcemie, acidoză (administrarea de bicarbonat este admisă, numai în perfuzie, fără a depăși doza de 2 mEq Na/kg/24 ore.)

f) Tratamentul edemului cerebral:

— Dexametazon (Urbason 1 mg/kg); Soludecortin) 12—24 mg/kg/zi, divizat în 2—4 doze.

— Manitol sol. 10%, 4 ml/kg/la 6 ore, combinat cu furosemid 1 mg/kg la 6 ore.

g) Tratamentul convulsiilor.

h) În funcție de hematocrit, transfuzie cu masă eritrocitară pentru corectarea anemiei (care poate fi severă, sub 7 g Hb/100 ml) secundare hemoragiei.

i) În hemoragia subdurală, puncții subdurale repetate.

2.11.13.2. CONVULSIILE

Frecvența crizelor convulsive este de 0,2—0,8% din totalul nou-născuților. Convulsiile care apar în primele 3 zile de viață și după 8 zile de la naștere se datoresc, de obicei, leziunilor cerebrale. Convulsiile ce apar în intervalul cuprins între 5—8 zile de la naștere sînt mai frecvent produse de tulburări metabolice. Crizele convulsive sînt o formă de manifestare a suferinței cerebrale care poate avea cauze locale sau generale (tabelul 2.111).

Tabelul 2.111

Etiologia crizelor convulsive la nou-născut (după J. M. Freeman)

I. *Metabolice*
1. Hipoglicemia
2. Hipocalcemia
3. Hipomagneziemia
4. Piridoxin
— dependență
— deficiență
5. Hipo- și hipernatremia
6. Aminoacidemia
7. Hiperbilirubinemia
8. Întreruperea drogurilor administrate mamei: heroină, barbiturice, alcool
9. Policitemia

II. *Infecții*
1. Septicemie
2. Meningită
3. Encefalită

III. *Hemoragia*
1. Traumatică
a) Subarahnoidiană
b) Subdurală

IV. *Tromboze*

V. *Hipoxia*
1. Fără hemoragie cerebrală secundară
2. Cu hemoragie periventriculară
3. Cu hemoragie periventriculară și intraventriculară

VI. *Anomalii de dezvoltare*
1. Disgenezie cerebrală
2. *Incontinentia pigmenti*
3. Boli cerebrale degenerative

Aspecte clinice. Tipul de convulsii tonico-clonice este mai rar întîlnit în perioada de nou-născut, datorită imaturității corticale a creierului. Manifestările convulsive specifice acestei perioade de vîrstă; mișcările orale și bucale, modificările motilității globilor oculri și crizele de apnee sînt legate de zona limbică și de diencefal (tabelul 2.112).

Tabelul 2.112

Clasificarea clinică a convulsiilor la nou-născut (după J. J. Volpe)

A. *Convulsii specifice perioadei de nou-născut* (reprezintă 50% din totalul convulsiilor întîlnite la nou-născut la termen și prematur).
1. Deviere tonică orizontală a globilor oculari; spasme ale globilor oculari
2. Clipit periodic și tremurături ale pleoapelor
3. Mișcări ale gurii: grimase, sucțiune, căscat
4. Postură tonică a membrelor
5. Apnee
6. Alte manifestări: deviere verticală a ochilor, pedalaj, hiperpnee, modificări vasomotorii
EEG: unde lente cu voltaj crescut (1—4 cicli/sec.) acompaniate de vîrfuri pozitive sau negative.

B. *Convulsii clonice multifocale*

Mișcări clonice ale membrelor necoordonate; acest tip de convulsii apar după 34 săptămîni de gestație.
EEG: focare multiple de unde ascuțite, sau ritm lent migrator

C. *Convulsii tonice*

Convulsiile tonice generalizate sînt asemănătoare cu cele de decerticare la copilul mai mare. Mișcările tonice se asociază cu deviații ale globilor oculari, mișcări clonice sau apnee. Acest tip de convulsii este tipic prematurului foarte mic cu hemoragie ventriculară. Prognosticul este prost.
EEG: unde lente cu voltaj crescut, diminuarea activității de tip alfa, aspect de hipsaritmie.

D. *Convulsii clonice focale*

Acest tip de convulsii sînt rar întîlnite la n. n., nu se însoțesde pierderea conștienței și sînt secundare unui traumatism mecanic cu contuzie cerebrală. Progosticul este bun.
EEG: activitate lentă cu vîrfuri undă.

E. *Convulsii mioclonice*

Sînt reprezentate de smucituri sincronizate ale membrelor superioare și inferioare. Acest tip de convulsii se datoresc leziunilor difuze ale S.N.C., prognosticul fiind nefavorabil.
EEG: hipsaritmie.

Tremurăturile (jitteriness) întîlnite frecvent la nou-născut se deosebesc de convulsii prin următoarele caracteristici:

a) Nu se însoțesc de modificări ale privirii sau de mișcări anormale ale globilor oculari.

b) Tremurăturile sînt declanșate prin stimularea nou-născutului; convulsiile apar spontan.

c) Predomină mișcarea tremurată și nu smucitura clonică, specifică convulsiilor.

d) Tremurăturile încetează în flexia pasivă a membrului.

e) Tremurăturile pot fi asociate și cu hipocalcemia hipoglicemia (chiar la valori normale la nou-născutul din mamă diabetică) și cu encefalopatia ischemică, dar aceste manifestări sînt mult mai frecvent întîlnite la copilul normal.

Convulsiile prin leziuni cerebrale secundare hipoxiei și hemoragiei la naștere sînt cele mai frecvente în practica clinică, reprezentînd 1/2 din totalul crizelor convulsive la prematur și 1/3 la normoponderal. Acest tip de convulsii apar în primele 2 zile după naștere (frecvent în primele 12 ore), răspund cu dificultate la tratament și se însoțesc de morbiditate și mortalitate crescută (exceptînd convulsiile prin hemoragie subarahnoidiană — prognostic favorabil în 90% din cazuri). Convulsiile prin hipoxie se pot însoți adesea și de modificări metabolice: hipoglicemie, hipocalcemie și hiponatremie prin secreție neadecvată de ADH (tabelul 2.113).

Tabelul 2.113

Pentru punerea diagnosticului etiologic, în convulsiile n.n., se fac următoarele explorări paraclinice

Generale: Glicemie
Calcemie
Magneziemie
Fosforemie
Hemoleucogramă + trombocite
Timp protrombină
Astrup
ECG

Speciale, în funcție de suspiciunea etiologică sugerată de starea clinică.
a) Infecție: hemocultură, PL, FO
b) Cauze cerebrale: Rx. craniu, echoencefalogramă, transiluminație, tomografie computerizată.
c) Deshidratare, edeme: Na, Cl, K
d) Suspiciune de boală metabolică (vezi pag. 390—411)

Tratament. Crizele convulsive pot cauza, prin ele însele, leziuni cerebrale ireversibile. Prognosticul depinde de recunoașterea precoce a convulsiilor și de aplicarea tratamentului etiologic.

1. *Măsuri generale:*

a) Plasarea nou-născutului în incubator.
b) Monitorizarea cardiorespiratorie.
c) În crizele de apnee persistente; ventilație pe mască/intubație și ventilație asistată.

2. *Înainte de a primi rezultatele explorărilor paraclinice* se administrează un tratament care se adresează principalelor cauze de convulsii, cu observarea evoluției crizelor:

a) Glucoză 20% 2 ml/kg i.v.
b) Calciu gluconic 10%, 1—2 ml/kg i.v.
c) Sulfat de magneziu 25% 0,2 ml/kg i.m.
d) Priridoxină 50 mg/doză i.v. sub control EEG
e) În hemoragia cerebrală centrală se administrează plasmă, 10 ml/kg, la 8 ore sau masă eritrocitară, dacă este necesar.

3. *Tratament simptomatic: Fenobarbitalul.* Administrarea unei doze inițiale de 15—20 mg/kg/24 ore, divizată în 3 prize, determină un nivel plasmatic de 20 μg, suficient pentru a opri crizele convulsive. Apoi, se continuă cu o doză de întreținere de 2,5—4 mg/kg/zi, în primele 7 zile și 5 mg/kg/zi în continuare. Aceste doze nu variază cu vîrsta gestațională a copilului.

Diazepamul se administrează în tratamentul convulsiilor la nou-născut cu următoarele precizări:

— nu este mai activ decît fenobarbitalul (administrat intravenos);
— soluția de diazepam conține benzoat de sodiu care dislocă bilirubina din legătura cu albumina;
— asociat cu barbituricele există risc de colaps și stop respirator.

După unii autori (Chiswick) se poate administra totuși, în doză de 0,3—0,4 mg/kg intravenos, lent (0,5 mg/minut).

Tratamentul convulsiilor rezistente la tratamentul cu fenobarbital. Paraldehida, soluție 4%, se administrează 2,5—4 ml/kg intravenos sau în clismă (doza este de 0,1 mg/kg intramuscular).

Tratamentul de durată al convulsiilor la nou-născut. Se administrează fenobarbital în funcție de evoluția ECG și aspectul în dinamică al semnelor neurologice. În prezența convulsiilor clonice focale, prin traumatism cerebral, se continuă tratamentul un interval de 3—6 luni (sub supravegherea medicului pediatru de la dispensar și a neuropsihiatrului din policlinică).

Pentru tratamentul de întreținere se recomandă fenobarbital 5—7 mg/kg/zi, per oral sau intramuscular (la 8 ore) sau fenitoin 4—8 mg/kg/zi, per oral sau intramuscular (la 8 ore).

Pentru hiperexcitabilitate marcată, Chiswick recomandă cloralhidrat 60 mg/kg/zi (la 8 ore) sau fenobarbital (în dozele de mai sus).

În caz de depresie respiratorie: monitorizarea respirației (de exemplu saltea de alarmă, pentru apnee), suport ventilator adecvat (dacă e necesar).

În caz de presiune intracraniană crescută. Acest diagnostic este aproape imposibil de pus cu certitudine la nou-născut (Chiswick). De aceea, același autor recomandă că atunci cînd hipoxia este în mod clar cauza unei apatii sau hiperexcitabilități grosolane, este rezonabil să utilizăm dexamethazone 1 mg intramuscular la 12 ore, timp de cel mult 3 zile (doza se va scădea treptat).

Prognosticul în convulsii la nou-născut, poate fi diferit în funcție de împrejurări; de exemplu, dacă hipoglicemia și hipocalcemia sînt secundare asfixiei, prognosticul este prost; dacă reprezintă tulburări strict metabolice (în distrofia intrauterină) prognosticul este bun (tabelul 2.114).

Tabelul 2.114

Prognosticul crizelor convulsive la nou-născut în funcție de afectarea neurologică (după Volpe)

Afecțiunea neurologică, însumînd cazurile asociate cu convulsii	Dezvoltarea normală în procente pînă la vîrsta școlară
Encefalopatia hipoxică	50%
Hemoragia subarahnoidiană	90%
Hemoragia intraventriculară	>10%
Hipocalcemia	
precoce	80—100%
tardivă	50%
Hipoglicemia	50%
Meningita purulentă	20—50%
Boli neurologice congenitale	0%

Prognosticul convulsiilor la n.n. este în funcție de modificările EEG (tabelul 2.115).

Tabelul 2.115

Prognosticul convulsiilor la n.n. în funcție de modificările EEG

a) *Prognostic bun:*
1. EEG normal
2. Vîrfuri unifocale pe fond normal

b) Prognostic nefavorabil:
1. Modificări multifocale
2. Vîrfuri unde asincrone

La prematur modificările EEG sînt nesemnificative pentru prognostic. La nou-născutul normoponderal, pentru a avea valoare prognostică, EEG trebuie efectuat în primele 24 ore de la debutul convulsiilor și repetat după caz.

2.11.13.3. HIPOTONIA

Vezi tabelul 2.116.

Tabelul 2.116

Diagnosticul hipotoniei la nou-născut (după Dubowitz)

Localizarea anatomică		Cerebral	Măduva spinării	Cornul anterior	Joncțiunea neuromusculară	Mușchi
Patogenie		malformații	leziuni	atrofie musculară spinală Wernig-Hoffmann	*miastenia gravis* neonatală	miopatia congenitală, distrofia miotonică, stocare de glicogen
Clinic	Stare generală	proastă	bună	bună	bună	bună
	Tipăt	slab	normal	normal/ slab	slab	normal
	Mișcări oculare	ocazional anormale	normal	normal	normal	normal
	Fasciculații ale limbii	absente	normal	prezente	absente	absente
	Reflexe osteotendinoase	normale/ crescute	scăzute/ crescute	absente	normale	scăzute/ normale
	Dezvoltare musculară	normală	normală	scăzută	normal	scăzută
Paraclinic						
	Electromiografie	normal	normal	neurogenic	normal	miopatie
	Biopsie musculară	normal	normal	atrofie neurogenică	normal	miopatie
	Enzime musculare (creatinin fosfochinaza)*	normal	normal	normal	normal	normal/ crescut
	Testul la prostigmină	(−)	(−)	(−)	(+)	(−)

* Creatinin fosfochinaza este foarte crescută în distrofia musculară Duchenne care de obicei se manifestă la vîrsta de nou-născut.

2.12. FARMACOLOGIA NEONATALĂ

2.12.1. EFECTELE MEDICAȚIEI ADMINISTRATE GRAVIDEI ASUPRA FĂTULUI ȘI NOU-NĂSCUTULUI

Se va acorda o deosebită atenție efectelor adverse ale medicamentelor, administrate gravidei, asupra fătului și nou-născutului. Ca o indicație generală, în timpul sarcinii se recomandă o abstinență totală față de medicamente. Cu toate acestea, un număr nejustificat de mare de femei gravide primesc vitamine, fier, antiacide și diuretice. Aceste medicamente sînt prescrise cu foarte mare ușurință de către obstetrician, la cel mai mic disconfort, sau ingerate prin automedicație.

În legătură cu efectele medicației materne asupra fătului și nou-născutului trebuie reținute următoarele aspecte:

Pentru multe medicamente riscul potențial pentru făt nu este cunoscut cu certitudine, studiile experimentale pe animale fiind insuficiente pentru a determina toxicitatea acestora. Astfel, medicația psihotropă este, în prezent, insuficient investigată și există puține date în literatură asupra acestui subiect.

Embriogeneza și respectiv teratogeneza se produc într-o perioadă foarte precoce a sarcinii în care multe femei nici nu știu că sînt gravide și deci, incapabile să evite ingestia anumitor medicamente.

De asemenea, alcoolul și tutunul vor fi luate în considerație în același capitol avînd în vedere efectul lor nefavorabil asupra produsului de concepție (tabelul 2.117).

Transferul transplacentar al medicamentelor este un proces foarte complex; el depinde de un număr mare de factori care trebuie luați în considerație atunci cînd se evaluează toxicitatea fetală a unor medicamente:

- solubilitatea acestora în lipide și capacitatea de ionizare
- legătura cu albuminele;
- greutatea moleculară;
- fluxul sanguin placentar;
- gradul de maturare placentară;
- metabolismul placentar al medicamentelor.

2.12.2. ELIMINAREA MEDICAMENTELOR PRIN LAPTELE MATERN

În privința excreției lactate a medicamentelor, datele din literatură nu sînt totdeauna concludente din următoarele motive:

- o parte din studiile privind excreția lactată a unor medicamente au fost efectuate numai pe animale;
- multe medicamente, recent introduse în terapeutică, nu au fost încă studiate din acest punct de vedere;
- în cazul unor medicamente s-a studiat numai cantitatea excretată prin lapte și nu efectele asupra nou-născutului, mai ales asupra prematurului sau a nou-născutului bolnav;

Tabelul 2.117

Efectele medicamentelor și substanțelor toxice asupra fătului și nou-născutului

Medicamentul	Pasaj placentar	Efecte la nivelul fătului și nou-născutului
1	2	3
Analgetice		
Fenacetina	+++	metabolismul hemoglobinei
Salicilatul	+++	cardiopatie, palatoskizis, hipospadias, sîngerare
Anestezice	+++	depresie respiratorie, adaptare dificilă după naștere
Anticoagulante		
Cumarinice	+	condrodisplazie, retard mintal, atrofie optică (rar), hemoragii la nou-născut
Heparina	−	
Anticonvulsivante		
Fenobarbital	+	facies dismorfic, tulburări de coagulare, stimularea glicuroniltransferazei
Fenitoin		*„fetal hydantoin syndrome"* (dismaturitate, dismorfism facial, modificări ale membrelor) risc de malformație 10%
Trimetadion		*trimetadion syndrome* (dismorfism facial, palatoskizis, cardiopatie, anomalii de esofag și trahee); risc 80%
Antihistaminice, antiemetice		
Clorfeniramin		nu afectează fătul
Clorpromazin		
Prometazin		nu afectează fătul
Trimeprazin		
Bronhodilatatoare		
Aminofilin	++	iritabilitate, *jitteriness*, tahicardie, hiperglicemie tranzitorie (6—48 ore după naștere)
Antiinfecțioase		
Gentamicina	+++	nu se cunosc
Kanamicina		nu se cunosc
Streptomicina	+	suspect pentru ototoxicitate și afectare renală
Neomicina		nu se cunosc
Antimalarice		
Clorochin		avort, surditate, chorioretinită
Chinina	+++	avort, trombopenie, atrezie de esofag, hidrocefalie, retard mintal, anomalii oculare, cardiace, renale și ale membrelor
Antituberculoase		
Etambutolul		nu afectează fătul
Izoniazida		date controversate
Rifampicina		nu afectează fătul
Macrolide		
Eritromicina	±	nu afectează fătul
Antibiotice și chimioterapice		
Ampicilina	+++	nivel terapeutic la făt, nu afectează fătul
Cefalosporine	+++	nu obține nivel terapeutic la făt
Meticilina	+++	nu afectează fătul

(continuare tabelul 2.117)

1	2	3
Penicilina	+++	nu afectează fătul
Sulfamethoxazol-trimethoprim	+++	G-6-PD deficit, dislocă bilirubina din legătura cu albumina
Tetraciclina	++	displazie dentară, cataractă, tulburări osoase
Nitrofurantoin	±	nu afectează fătul
Metronidazol		efect controversat
Griseofulvin M		stenoză de esofag în primul trimestru (experiența autorilor)
Antineoplazice		
Agenți alkylanți		teratogenic, malformații multiple
Antagoniștii acidului folic (aminopterina, metotrexatul)		teratogenic, disostoză craniană, micrognație, anomalii ale urechii, palatoskizis, risc 70%
Medicația cardiovasculară		
Digoxin	+++	se poate folosi în tratamentul tahicardiei paroxistice fetale
Sulfat de magneziu		depresie respiratorie, convulsii, hipotonie (folosit în travaliu)
Propranolol		dismaturitate, bradicardie, hipoglicemie
Diuretice tiazidice		depresie respiratorie
Alcool		trombocitopenie
		dismaturitate, dismorfism facial, cardiopatie, deficit mintal, risc 70%
Hormoni		
Androgeni		masculinizarea fătului feminin; hipertrofie de clitoris, fuziune labio-scrotală
Estrogeni		masculinizarea fătului feminin, anomalii și adenocarcinom vaginal; la sexul masculin stenoză uretrală și hidrocel
Estrogeni + progesteron		„VACTEL-syndrom" (*Vertebral, Anal, Cardiac, Traheal, Esophageal* and *Limb*), hiperbilirubinemie la nou-născut
Glucocorticoizi		În foarte rare cazuri: dismaturitate, palatoskizis, maturizare pulmonară fetală (administrat înainte de naștere
Oxitocice		
Oxytocin		hipertonie uterină = hipoxie fetală, hiperbilirubinemie (rar)
Prostaglandine		persistența canalului arterial
Psihotrope		
Antidepresive		neconcludent
Meprobamat		posibil cardiopatie
Diazepam		posibil palatoskizis
Haloperidol		malformații de membre (în primul trimestru)
Fenotiazin		neconcludent
Seruri și vaccinuri		sînt contraindicate în timpul sarcinii
Tetanul		dismaturitate, placenta praevia, dezlipire de placentă
Substanțe toxice		
Acid 2, 4, 5, triclorfenoxiacetic (folosit în agricultură)		malformații grave

(continuare tabelul 2.117)

1	2	3
Poluare atmosferică accentuată		rată crescută de născuți morți și de malformații
Clorodifenil (colorant alimentar)		*cola-colored baby syndrom* (hiperpigmentare, afectare oculară etc.)
Monoxid de carbon (la fumători)		deces fetal, afectare neurologică, defecte ale membrelor
Plumb	+++	*Minamata syndrome* dismaturitate intoxicație cu plumb la nou-născut (pește infectat); paralizii, deformații craniene, microcefalie, deces neonatal
Solvenți organici (tricloretilen, petrol, acetonă)		agenezie de sacru
Vitamine		
A		malformații congenitale, nefropatie cu pierderi de sare, defecte de tub neural
D		hipercalcemie, stenoză de aortă (studii neconcludente)
K		icter, hemoliză (administrat în travaliu)

Medicamente ce pot produce deficit de G-6-PD (induc hemoliza): antimalarice, antipirină, aspirină, cloramfenicol, furazolidon, acid nalidixic, naftalină, nitrofurantoin, fenacetin, chinidină, sulfonamide, trinitrotoluen și vit. K.

— diferitele stadii de lactație maternă (colostru, lapte secretat activ sau pasiv) prin pH, cantitatea de proteine și lipide diferite modifică kinetica medicamentelor secretate pe această cale;

— frecvent datele de literatură se bazează pe reacțiile adverse ale unui medicament care au fost descrise numai într-un singur caz (tabelul 2.118).

2.12.3. FOLOSIREA MEDICAMENTELOR LA NOU-NĂSCUT

În terapia neonatală nu se folosesc în mod curent mai mult de 10—12 medicamente. În administrarea acestora la nou-născut se va ține cont de imaturarea inițială a diferitelor funcții și organe (în special la prematur) precum și de modificările rapide produse de maturarea acestora (tabelul 2.119).

Fiecare medicament în parte ar trebui să fie utilizat numai după studii farmacodinamice, farmacokinetice și toxicologice efectuate atît la nou-născutul la termen cît și la prematur.

În cazul multor medicamente aceste studii nu s-au făcut și de aceea ele nu prezintă siguranță absolută atunci cînd se folosesc la nou-născut; din acest punct de vedere, la puține medicamente se menționează doza în funcție de vîrsta gestațională (imaturitate sau postmaturitate).

De asemenea, se va ține cont de faptul că anumite afecțiuni (insuficiența cardiacă, insuficiența renală) precum și administrarea anumitor tratamente (albumină în șoc) modifică farmacokinetica unor medicamente.

În terapia intensivă neonatală se folosesc în ultimul timp medicamente noi care pînă în prezent aveau alte indicații. Astfel, sînt prostaglandina E, indometacinul și tolazolinul; ele nu reprezintă o medicație de rutină și se

Tabelul 2.118

Tabel cu eliminarea medicamentelor prin laptele matern

Medicamentul	Cantitatea administrată	Concentrația ser mamă/sugar	Concentrația lapte matern	Efecte la sugar
1	2	3	4	5
Ampicilină	2 g		1 μg/ml	absente
Aspirină	650 mg p. o.		3,25 ng/100 ml	erupție
Ac. mandelic	12 g/zi		4,4 ng (urină) 7,2 ng/ml	absente
Alcool			95% conc. ser	nemenționate
Bromură de sodiu	1 g		urme	somnolență
Cafeină	35 mg p. o.		7 mg/100	nemenționate
Cloralhidrat	1,3 g		100% concentrație ser	somnolență
Cloramfenicol	1 g		0,54—2,84 ug/ml	vărsături
Carbenicilin	1 g		0,265 μg/ml	nemenționate
Ciclofosfamidă	800 mg i.v.			neutropenie
Clorthiazide	500 mg		0,1 mg/100 ml	nemenționate
Clorpromazina	1200 mg		290 ng/ml (50%)	nemenționate
Dicumarol				timp protrombină normal
Diazepam	30 mg		20—90 μg/ml	letargie
Digoxin	0,25 mg/zi	0,41—0,78 ng/ml	0,61—0,96 ng/zi	nemenționate
Dietilstilbestrol		nu s-a cercetat		
Etambutol		4,62 μg/ml	4,60 μg/ml	nemenționate
Eritromicină (la animale)		0,6—1,3 μg/ml	3,6—6,2 μg/ml	
Kanamicină	1 g i. m.		30—200% ser	nemenționate
Cefalosporina			nu se excretă prin lapte sub	
Morfină	120 mg s.c.		2 mg/100	nemenționate
Meprobamat	800 mg			nemenționate
Metronidazol	200 mg/zi	1,8—3,9 μ.g./0,05 ng/ml	1,3—3,4 μg/ml	absente
Methotrexat	45 mg/m²	$1,8 \times 10^{-7}$M	5×10^{-9}M	nemenționate
Metyldopa			nu s-a cercetat	
Oxytocin	40 u.i./in nas		crește volumul de lapte 0,48 u/ml	
Penicilină	600 000 u.		(10% ser)	absente
Peniciline semisintetice			nu s-au cercetat	
Nitrofurantoin	400 mg/p.o.			G6PD deficit
Propranolol	40 mg		30 μg/ml (50% ser)	nemenționate
Phenolftaleină	30—800 mg		300 ng/ml	tulburări digestive
Rifampicină			scăzut	nemenționate
Rezerpină				obstruare nazală
Streptomicină	1 g	2—3,4% ser		nemenționate
Sulfamethoxypyridazină	0,5 g			G6PD-icter
Spironolactone	100 mg	144 ng/ml 0,2%	104 ng/ml	fără efecte pe Na^+ și K^+
Sulfat de Mg				absente

(continuare tabelul 2.118)

1	2	3	4	5
Tetraciclina	2 g/zi	0,65—3 μg/ml	0,43—2 μg/ml	modificări dentare (teoretic)
Trimetoprim	320 mg/zi		1,8μg/ml	nemenționate
Triiodotironina			72,4—236,7 μg/100	nemenționate
Theophylin	800 mg/zi	73% ser	1,6—26,7 ng/ml	iritabilitate
Prednison	10 mg			absente
Vit. D	50 000 u./zi			25 Hidroxy D crescut

Tabelul 2.119

Particularitățile farmacokinetice la nou-născut

Absorbția	subcutanat, intramuscular, instabilitate vasomotorie
	orală — motilitate intestinală scăzută — aciditate gastrică scăzută — dezvoltare enzimatică intestinală întîrziată
Distribuție	— volumul relativ al organelor, conținutul în grăsimi și fluxul sanguin — pasajul hemato-cerebral — modificarea conținutului în apă al diferitelor compartimente — albuminele serice scăzute — legătura drog-albumină scăzută
Metabolism	— imaturitate enzimatică — volum hepatic relativ crescut
Excreție	— rată de filtrare glomerulară scăzută — funcție tubulară scăzută

vor folosi numai în centre de neonatologie sub control farmacologic (tabelul 2.120).

2.13. MORTALITATEA NEONATALĂ ȘI PERINATALĂ

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomanda în anul 1979 următoarele: „pentru a se putea face o comparare uniformă *internațională*, se va folosi o „statistică perinatală standard" în care să fie incluși fetii și copiii cîntărind 1 000 grame sau mai mult (sau, atunci cînd greutatea nu se cunoaște, vîrsta gestațională corespunzătoare (28 săptămîni) sau lungimea corpului (35 cm din vertex la călcîi)".

„Se recomandă ca în statisticile *naționale* să fie incluși toți fetii și copiii cîntărind la naștere cel puțin 500 grame sau cînd greutatea nu se cunoaște, vîrsta gestațională corespunzătoare (22 săptămîni) sau lungimea corpului (25 cm din vertex la călcîi) fie că sînt sau nu morți" (Extras din

Tabelul 2. 120

Tabel cu medicamente folosite la nou-născut

Medicamentul	Calea de administrare	Doza	Prize/zi	observații
1	2	3	4	5
Acetazolamida	i.v. p.o.	5 mg/kg/zi 15—35 mg/kg	3 la 8 ore	
Albumină	lent i.v.	1 g/kg/zi		se va evita încărcarea circulației
Atropină sulfat	s.c.	0,01 mg/kg		poate da tahicardie hipertensiune
Bicarbonat de sodiu	i.v. în cel puțin 2 minute	fără dozări: 3 mEq/kg BEXKgXo,3	perfuzie peste 15 minute	
Calciu gluconic		5 ml/kg/zi		hipocalcemie; 1—2 ml/kg lent IV, urmată de perfuzie corectoare în 24 ore; în timpul digitalizării se va administra numai în perfuzie
Dextran 40	perfuzie	3/4—ml/kg		în șocul cu vasoconstricție periferică
Dextran 60	perfuzie	5—10 ml/kg		în hipovolemie
Dopamină	i.v.	perfuzie cu 5—10 μg/kg/minut		perfuzie continuă
Dexametazon	i.m.	0,5—1 mg/kg zi	3—4	
Diazepam	i.m., i.v.	sedare: 0,1—0,8 mg/kg/zi convulsii: 0,2—2 mg/kg	se poate repeta	se va evita în hiperbilirubinemie
Digoxin	i.m., i.v.	n.n. la termen și prematur doză de atac 0,03 mg/kg/zi Doza de întreținere 0,005 mg/kg/zi	3	în prima zi și a 2-a săptămînă
		n. n. termen și prematur doză atac 0,04 mg/kg/zi întreținere 0,01 mg/kg/zi	2	din săptămîna 3-a
Dihidralazina	i.v.	1—9 mg/kg/zi	2—4	
Fibrinogen	i.v.	50 mg/kg	repetat la nevoie	se vor determina factorii plasmatici
Furosemid	i.v. p.o.	1 mg/kg 2—3 mg/kg	la 3—8 ore la 8—12 ore	
Glucagon	s.c., i.m.,i.v.	30—100 ug/kg	la 6—12 ore	
Fitomenadion	i.v., i.m.	1 mg/kg		
Fenobarbital	i.m.	atac 15 mg/kg întreținere: la termen în 1-a		în convulsii

(continuare tab. 2.120)

1	2	3	4	5
		săptămînă 3 mg/kg/zi la termen în a 2-a săptămînă 4/mg/kg/zi prematur în 1-a săptămînă 2 mg/kg/zi prematur în a 2-a săptămînă 3 mg/kg/zi	1 1 1 1	
Fenitoin	perfuzie în 20 minute	doză de atac 15 mg/kg/zi întreținere 5 mg/kg/zi		pentru stabilirea dozei necesare se va doza nivelul seric; resorbția orală este necontrolabilă la nou-născut
Hidroclorotiazide	p.o.	1 mg/kg/zi		în diabetul insipid renal
Heparină	i.v.	inițial 50 u/kg; întreținere 300—400 u/kg/zi	4; preferabil perfuzie	
Insulina	i.v., s.c.	0,1—1 u/kg	preferabil perfuzie	
Indometacin	p.o.	0,2 mg/kg	la 12 ore	nu mai mult de 3 doze în total!
Lidocainã	i.v.	inițial 10 mg/kg, 0,1—0,2 mg/kg/min	în perfuzie	
Manitol	i.v. în 20 minute	200—400 mg/kg	la 6,8 sau 12 ore	
Neostigminã	i.m., i.v.	0,02—0,04 mg	la 4—6 ore	bradicardie!
Oricipreinalinã	i.v.	0,1 mg	se poate repeta	
Petidinã	i.m.	0,5—1 mg/kg	la 6 ore	
Prometazin	p.o.	1 mg/kg	la 4—6 ore	
Spironolactonã	p.o.	0,5—1 mg	la 8 ore	
THAM	i.v. perfuzie	BEXKgX 0,3	perfuzie	se diluează fiecare 8 ml THAM cu 2 ml glucoză 50% pentru a împiedica producerea hipoglicemiei
Miofilin	i.v., p.o.	atac 6—8 mg/kg; întreținere 2 mg/kg	la 12 ore	
Trimetoprim-Sulfametoxazol	i.v., p.o.	5 mg trimetroprim/kg		numai în infecții; ce amenință viața nou-născutului în perfuzie 1 ml de soluție parenterală la 30 ml perfuzie, administrate în 90 minute
Tolazolin	i.v.	inițial 1 mg/kg; întreținere: 1—2 mg/kg/oră	în 30 secunde perfuzie continuă	

(continuarea tabelului 2.120)

1	2	3	4	5
Verapamil	i.v.	0,3 mg/kg 0,1 mg/oră	perfuzie continuă	doza totală se va dilua în 5 ml glucoză 5% și se va administra în ritm de 1 ml/minut
Propranolol	i.v. p.o.	0,05—0,15 mg/kg/zi 0,5—2 mg/kg/zi	2—4 2—4	
Metyldopa	i.v., p.o.	5—50 mg/kg/zi	se poate repeta	
Singe	i.v. lent	10—20 ml/kg		
Masă eritrocitară		5—10 ml/kg	se poate repeta	
Plasmă proaspătă		10—20 ml/kg	se poate repeta	dă frecvent accidente

Standing Committe on Perinatal Mortality and Morbidity, FIGO, march 19—21, 1982).

Se consideră nou-născut *viu* la naștere atunci cînd copilul respiră sau prezintă alte semne evidente că trăiește, cum ar fi: bătăi cardiace, pulsații ale cordonului ombilical sau contracții ale musculaturii voluntare.

Se consideră nou-născut *mort* atunci cînd copilul nu prezintă semne de viață la naștere sau după aceea.

Indicele mortinatalității (mortalității fetale tardive) = numărul de nou-născuți după 28 de săptămîni de sarcină ce nu respiră și nu prezintă alt semn de viață/1 000 nașteri în total.

Rata (indicele) mortalității neonatale precoce = numărul deceselor neonatale precoce/la 1 000 de născuți vii, în timpul primelor 7 zile de viață.

Mortalitatea neonatală tardivă = decesul unui nou-născut viu, după 7 zile și înainte de 28 zile complete de viață. Din punctul de vedere al statisticii medicale, perioada neonatală = 28 zile.

Rata (indicele) mortalității perinatale = numărul de copii născuți morți + numărul de decese neonatale precoce/raportat la 1 000 de nașteri în total (născuți morți + născuți vii).

Mortalitatea perinatală se compune din morți fetale ce survin la 28 săptămîni sau mai mult de la debutul gestației (= mortalitate fetală tardivă) plus decesele nou-născuților vii ce survin în săptămîna ce urmează nașterea (= mortalitatea neonatală precoce).

Mortalitatea perinatală reflectă în mod destul de adecvat calitatea asistenței obstetricale (prenatale, intranatale, postnatale precoce) și calitatea terapiei intensive din secțiile de nou-născuți.

Indicele mortalității neonatale = numărul de copii morți în primele 28 zile de viață/la 1 000 născuți vii.

Indicele mortalității postneonatale = numărul de copii morți de la 29 zile de viață pînă la sfîrșitul primului an de viață/1 000 născuți vii.

În țările dezvoltate economic, mortalitatea neonatală reprezintă mai mult de 2/3 (chiar 3/4) din mortalitatea pînă la 1 an.

Mortalitatea postneonatală este extrem de mică (1/3—1/4 din mortalitatea infantilă).

Mortalitatea neonatală este mare pentru că la vîrsta de nou-născut organismul uman suferă cele mai importante modificări din toată viața (prin trecerea de la viața intrauterină la cea extrauterină): îndepărtarea placentei, apariția respirației, închiderea canalului arterial și a orificiului oval.

Factori care duc la creșterea mortalității perinatale. *Aspecte obstetricale patologice în antecedente:* avorturi spontane, copil născut mort, copil decedat în perioada neonatală.

Factori socio-economici și starea de nutriție a mamei.

Vîrsta mamei: mama prea tînără sau în vîrstă, se asociază cu creșterea mortalității perinatale.

Nelegitimitatea.

Scăderea numărului sarcinilor nedorite scade numărul nașterilor cu risc și respectiv mortalitatea perinatală.

Bolile materne: diabetul zaharat, insuficiența cardiacă, boli pulmonare cronice, insuficiența renală se asociază cu risc crescut la naștere.

Sarcina gemelară prin creșterea riscului sarcinii premature.

Factori fetali: prematuritatea, infecțiile cronice intrauterine și malformațiile congenitale.

Dintre acești factori multipli, mortalitatea perinatală este crescută mai ales de prematuritatea foarte accentuată, sub 1 000 g și de complicațiile hipoxice la naștere la prematurul sub 1 500 g (membrana hialină, hemoragia ventriculară), precum și de infecțiile secundare (pneumonii, meningite, septicemii) și malformații congenitale incompatibile cu viața.

Factori care pot influența scăderea mortalității perinatale. *Organizarea regională* a unor centre de terapie intensivă neonatală, cu cel puțin 6 paturi (numai printr-o practică frecventă se pot însuși anumite tehnici, cum ar fi ventilația artificială). Gardă de 24 ore de terapie intensivă neonatală cu un număr suficient de medici și surori antrenați în reanimarea nou-născutului.

Dirijarea tuturor sarcinilor cu risc spre a naște în aceste centre.

Monitorizarea electronică a fătului (cel puțin în sarcinile cu risc) pe toată perioada travaliului.

Creșterea numărului de nașteri prin operație cezariană în prezentația pelviană, mai ales la prematur.

Posibilitatea folosirii unui echipament de resuscitare neonatală în imediata apropiere a sălii de naștere.

Tratamentul membranei hialine prin ventilație asistată, această boală fiind cauza principală de deces la nou-născutul prematur.

Imunoprofilaxia bolii hemolitice prin izoimunizare anti Rh.

2.14. ASPECTE PSIHOLOGICE PRIVIND RELAȚIA DINTRE MEDIC ȘI PĂRINȚI ÎN PERIOADA NEONATALĂ

Dacă în condițiile nașterii unui copil normal impactul emoțional al părinților este important, cu atît mai mult, atunci cînd este vorba de un nou-născut prematur, malformat, cu patologie neonatală sau cînd acesta decedează la naștere, implicarea psihologică a aparținătorilor va avea aspecte deosebite.

Pe de altă parte, nașterea și modul de îngrijire al nou-născutului în maternitățile moderne, prin împiedicarea contactului între mamă și copilul său, pot determina tulburări de atașament între aceștia cu consecințe nefavorabile asupra acestuia din urmă.

Perioada neonatală. Este recomandabil ca neonatologul care va avea în îngrijire nou-născutul să vină în contact cu viitorii părinți înainte de naștere. Acest lucru este cu atît mai important dacă este vorba de o primipară sau de o sarcină cu risc crescut cum ar fi: sarcină obținută după tratament pentru sterilitate, insuccese anterioare în ducerea unei sarcini la termen, nașterea anterioară a unui copil cu patologie perinatală, incompatibilitate de Rh, diabet matern etc. În aceste împrejurări, medicul va pregăti mama pentru eventualele probleme care s-ar putea ivi imediat după naștere, subliniind aspectul pozitiv și optimist al acestora (acesta este un mod realist de a privi problema deoarece nu număr foarte mare de nou-născuți, rezultați din sarcini cu risc sau nașteri complicate, sînt perfect normali). I se va arăta mamei că, în situația sa, are cele mai multe șanse de a avea un copil perfect sănătos dar există posibilitatea ca acesta să aibă o perioadă temporară de adaptare la viața extrauterină în care va avea nevoie de unele îngrijiri speciale; că se vor face toate explorările necesare în vederea unui tratament corespunzător; că în momentul nașterii va fi asistată și de către un pediatru calificat. De asemenea, se va anticipa în cazul unei nașteri din care va rezulta un copil prematur, că în vederea unei supravegheri mai atente, acesta va fi plasat într-un incubator în secția de terapie intensivă și eventual va fi alimentat parenteral printr-un tub care se va introduce pe un vas prin care copilul a fost hrănit în timpul vieții intrauterine etc.

În eventualitatea în care mama se va interesa despre șansa de a avea un copil normal, neonatologul va sublinia faptul că, în cea mai mare parte din cazuri, evoluția ulterioară a nou-născutului va fi bună. Este necesar ca pediatrul să se intereseze de nivelul intelectual al mamei și despre eventualele informații pe care aceasta le deține în legătură cu eventualele complicații ce se pot ivi la naștere; în eventualitatea în care va fi chestionat asupra acestora, va sublinia faptul că aceste probleme survin foarte rar și că imediat după naștere nou-născutul va fi supravegheat în acest sens și la cele mai mici semne se va aplica tratamentul corespunzător.

Perioada nașterii. Cu cît anxietatea mamei va fi mai mică în timpul nașterii, cu atît legătura ulterioară cu copilul său se va face mai ușor.

Nou-născutul va fi prezentat mamei după naștere în momentul în care aceasta și-a recuperat forțele și în care ea dorește acest lucru. Tot acum ea va fi vizitată de către medicul neonatolog și va fi asigurată că nou-născutul este normal și sănătos. Se va așeza copilul pe patul mamei în așa fel încît aceasta să-l poată examina și pipăi.

Nou-născutul prematur și cel cu probleme la naștere. În aceste împrejurări, în eventualitatea în care medicul neonatolog nu a venit în contact cu părinții înainte de naștere, este bine ca primele informații despre evoluția nefavorabilă a copilului să fie date de către medicul obstetrician, sau că acesta să însoțească pediatrul. Este de preferat ca în aceste condiții să se vorbească concomitent cu ambii părinți, cît mai curînd posibil după naștere; în lipsa tatălui, un alt membru apropiat al familiei va fi prezent. Este reco-

mandabil ca această convorbire să aibă loc în cabinetul medicului care îngrijește copilul.

În condițiile în care nou-născutul prezintă dificultăți în instalarea primei respirații i se va explica mamei, imediat după naștere, că acesta are unele probleme de adaptare și că se iau toate măsurile necesare pentru îngrijirea lui; de asemenea femeia va fi asigurată că va fi ținută la curent cu evoluția nou-născutului cît mai curînd posibil. Este recomandabil să se explice cît mai pe larg părinților cauza care a determinat afecțiunea respectivă și tratamentul care se va aplica, cum ar fi: scopul monitorizării, al perfuziei și al diferitelor aparate conectate la copil. Nu se va discuta despre procentul de supraviețuire și nici despre eventualele complicații care ar putea apărea în viitor subliniind totuși faptul că un mare număr de copii care au avut afecțiunea respectivă au avut o evoluție ulterioară bună.

Un prognostic medical pesimist poate avea efecte dezastruoase asupra relațiilor mamei cu copilul său; aceasta poate reacționa ca și cum nou-născutul ar fi decedat deja; ea va refuza să-l vadă sau să intre în contact fizic cu el. De asemenea este la fel de periculos să dăm informații fals-pozitive despre evoluția nou-născutului.

Este necesar ca neonatologul să țină părinții la curent cu evoluția nou-născutului zilnic, și chiar de două ori pe zi atunci cînd starea acestuia este critică. I se va permite mamei să-și viziteze nou-născutul în secția de terapie intensivă ori de cîte ori ea va dori acest lucru; va fi încurajată să-și privească nou-născutul de aproape, să-i vorbească, să-l atingă și să-l mîngîie. Acest contact precoce cu un nou-născut afectat are o foarte mare importanță în procesul de atașament și de întărire a legăturii mamă-copil cu efecte ulterioare de lungă durată. Aceste vizite ale mamei vor fi încurajate de către surorile care îngrijesc nou-născutul; acestora le este permis să dea explicații despre starea nou-născutului și despre rolul echipamentelor folosite în reanimare, dar le va fi interzis să discute despre prognostic și despre eventualele complicații care s-ar putea produce.

Atunci cînd nou-născutul este supus la fototerapie și este vizitat de mamă se va stinge lampa și se va îndepărta pansamentul care protejează ochii nou-născutului, în așa fel încît aceștia să se poată privi reciproc. Pe măsură ce starea nou-născutului se îmbunătățește, mama va fi cooptată la îngrijirea acestuia.

Nou-născutul cu malformații congenitale. Informarea părinților că nou-născutul prezintă o malformație congenitală majoră este una dintre cele mai neplăcute sarcini ale neonatologului. În prezența unor anomalii care sînt deformante dar perfect curabile, cum ar fi fisura de văl palatin, medicul va prezenta cazul cît mai optimist. Un copil cu o malformație evidentă — gură de lup — va fi arătat concomitent ambilor părinți cît mai curînd posibil; de obicei, deși tatăl este într-o mai bună stare de sănătate, mama este cea care acceptă mai ușor, pe plan emoțional, realitatea. Se va sublinia starea bună de sănătate a nou-născutului, faptul că nu prezintă alte malformații și că anomalia se va corecta chirurgical fără urmări ulterioare de dezvoltare.

Reacția părinților față de un nou-născut malformat urmează o anumită schemă de evoluție: inițial șocul însoțit de negarea situației și o perioadă de depresiune (tristețe, vinovăție, anxietate) urmate de o adaptare

treptată. Această perioadă de adaptare se însoțește uneori de un oarecare grad de satisfacție legată de deprinderea abilității de îngrijire a copilului afectat.

În această perioadă de criză medicul se va întîlni cît mai des cu ambii părinți și se vor purta discuții despre copil cît și despre simțămintele mamei și tatălui, atît față de nou-născut, cît și unul față de altul. Neonatologul este adesea tentat să se sustragă întrebărilor sîcîitoare și repetate ale părinților, dar acest lucru este în detrimentul liniștirii acestora; această categorie de aparținători fiind de fapt, cel mai ușor determinată să accepte situația.

Dacă malformația nu este gravă este de preferat să externăm atît mama, cît și nou-născutul, cît mai repede posibil.

Atunci cînd este necesară transferarea nou-născutului într-un serviciu de chirurgie, în scopul cercetării imediate a malformației (stenoza congenitală de esofag), este recomandabil să permitem mamei să-și vadă copilul, să-l examineze și să realizeze starea generală relativ bună a acestuia. În aceste împrejurări, este bine să solicităm tatăl nou-născutului să participe la transportul acestuia și să-l însoțească la secția de chirurgie.

Atunci cînd nou-născutul prezintă una sau mai multe malformații congenitale care deși nu-i pun viața în pericol imediat, vor constitui ulterior un handicap important atît pentru el cît și pentru familia sa, situația este mai dificil de rezolvat. Acest lucru se întîmplă în cazul unui nou-născut mongoloid. Reacția părinților poate fi diferită: unii avînd o părere preconcepută despre această afecțiune, refuză să vadă copilul sau să-l ia acasă; alții acceptă cu ușurință malformația interesîndu-se de posibilitățile unei instituționalizări ulterioare. Rostul neonatologului este de a-i ajuta pe aparținători să ia decizia cea mai favorabilă pentru ei, subliniind totodată faptul că unii dintre acești copii pot fi parțial școlarizați.

Decesul perinatal. În eventualitatea nașterii unui copil mort, sau în cazul în care decesul survine după naștere, ambii părinți prezintă un complex de modificări psihice care se încadrează în reacția de doliu. Această reacție apare cu aceeași intensitate indiferent de următorii factori: dacă nou-născutul a trăit numai cîteva ore sau 2 săptămîni; dacă nou-născutul a avut greutatea de 700 g sau 4 000 g; dacă a fost un copil dorit, sau nu sau dacă mama a venit în contact fizic cu el sau nu. Reacția este similară cu cea întîlnită în cazul decesului unui copil mare sau a unui adult apropiat.

După o perioadă de prostrație și stupefacție, care poate dura cîteva ore sau cîteva zile, se instalează reacția de șoc care apare în valuri declanșate de amintirea nou-născutului decedat. Între aceste atacuri mama prezintă stare de apatie și depresiune accentuată însoțite de reacția de inutilitate. Ca simptome asociate se însoțesc insomnia, anorexia, iritabilitatea și izbucniri de furie împotriva propriei persoane sau împotriva anturajului.

Acest sindrom de reacție de doliu cuprinde:

— modificări somatice: senzația de constricție laringiană, dificultatea în respirație, suspin, senzație de gol în abdomen, hipotonie musculară și senzația de tensiune sau durere;

— persistența imaginii nou-născutului decedat;

— sentimentul de vinovăție și preocuparea față de anumite neglijențe sau omisiuni care ar fi putut determina moartea copilului;

— sentiment de ostilitate față de anturaj;

— remisiunea acestor fenomene psihologice, începînd după o perioadă de 1—6 săptămîni și dispărînd după 6 luni de la decesul copilului.

Lipsa acestor reacții la decesul unui nou-născut reprezintă un fenomen nefavorabil pentru părinți. Un număr mare de femei, aproximativ 1/3, care au avut un copil care a decedat la naștere au tulburări psihice ulterioare: psihoze, crize de anxietate, fobii, psihoze obsesive și sindrom depresiv.

În cursul reacției de doliu medicul va căuta să atenueze efectele acestuia, în special a sentimentului de vinovăție al părinților, întrunindu-i pe aceștia și explicîndu-le cauza care a determinat decesul nou-născutului. De asemenea, se va discuta despre reacția psihologică obișnuită care urmează acestui eveniment, precum și despre intensitatea și durata acestuia. Este recomandabil, ca neonatologii să mai aibă o discuție cu părinții înainte de externarea mamei din spital cu care ocazie se va rediscuta cauza decesului pe baza rezultatului examenului anatomopatologic. În același timp, în cea mai mare parte din cazuri, se pot da asigurările că o sarcină ulterioară nu va fi asociată de riscul decesului fetal sau neonatal.

În împrejurarea în care nou-născutul a decedat de o boală cu mod de transmitere ereditar, este necesară îndrumarea către un consult genetic.

Medicul își va planifica o nouă întîlnire cu părinții copilului decedat peste un interval de 3—4 luni pentru a verifica măsura în care modificările reacției de doliu s-au atenuat sau nu. Atunci cînd persistența acestora este anormal de intensă se recomandă asistența psihiatrică.

Apropierea de părinții care au pierdut un copil la naștere nu trebuie făcută mecanic; aceștia vor aprecia totdeauna pozitiv participarea afectivă a medicului și înțelegerea acestuia față de marele necaz în care ei se găsesc.

BIBLIOGRAFIE

ADAMS F.H. — Functional development of fetal lung. *J. Pediat.*, 1976, 68, 794.

ADELMAN R.D. — Neonatal hipertension. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1978, 25, 99.

ALBOW K.D., RISCOLL S., EFFMAN E. — A comparition of onset grup B streptococcal neonatal infection and respyratory distress syndrome of newborns, *N. Eng. J. Med.*, 1976, 394, 65.

ANAND S.K., NORTRAY J. D., CRUSSI F.C. — Acute renal failure in newborn infants. *J. Pediatr.*, 1978, 92, 985.

BACSIK R.D. — Meconium aspiration sindrom. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1977, 24, 463.

BARLOW T.G. — Early diagnosis and tratament of congenital dislocation of the hip. *J. Bone Joint Surg.*, 1962, 44B, 2 921.

BANISTER A., MARTIN-SIDDIQI S.A., HATHER G.W. — Treatment of Hypernatremic dehydration in infancy. *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 197.

BEHRMAN R. — Persistence of fetal circulation, J. *Pediatr.*, 1976, 89, 636.

BONTA B.W., WARSHAW J.B. — Importance of radiant flux in the tretment of hiperbilirubinemia. *Pediatrics*, 1976, 57, 502.

BOYLE R.J., OH W. — Transcutaneous, pO_2 monitoring in infants with persistent fetal circulation who are reciving tolazoline therapy. *Pediatrics*, 1978, 62, 605.

BRANDY L.P., WILLIAMS H.C. — Magnesium intoxication in a premature infant. *Pediatrics*, 1976, 40, 100.

Bucley L.P., Fyler D., Badas A. 3 627 infants from the New Eng. Reg. Cardiac Program. Departament of Cardiology Children Hospital Medical Center Boston., 1978, Boston 1980.

Catz C.S. GIACOIA G.P. — Drugs and breast milk *Pediatr*, Clin. N. A., 1972, 19, 151.

CHISWICK M.L. — Neonatal Medicine, Update Books, 1978.

CLOHERTY J.P., STARK A.R. — Manual of Neonatal Care, Little Brown, Boston, 1981.

COLE A.P., HAILEY D.M. — Diazepam and active metabolite in brest milk and their transfer to the neonate. *Arch. Dis. Child*, 1975, 50, 741.

CLADRE B. — Erytrochyte Disorders in Infancy. In A.J. Schaffers and M.E. Avery (Ed.) Diseases of the Newborn, 1977.

DANES G. — Size at birth, Ciba Fundation Simpozium 27 Amsterdam, Asociated Scientific Publishers, 1974.

DAUM R.S., SMITH A.L. — Bacterial sepsis in the newborn Clin. Obst. Gyn. vol 22 nr. 1979, 384—409.

SMITH D.H. — Epidemics of infections diseases in newborn nurseries, Clin. Obst. Gyn. vol. 22 nr. 1979, 384—409. Dlange Clinical aspects and systematic screening for congenital hypothyroidism in the newborn. *Acta Ped. Belgica*, 1977, 30, 37—46.

DUBOWITS V. — The Floppy Infant. Lavennam, Spastics International Publications, 1969.

DUBOWITZ L., DUBOWITZ V., GOLDBERG G. — Clinical assessement of gestational age in the newborn infant *J. Ped.*, 1970, 77.

ENGELKE C., SHAH B.L., VASON V., RAYE J., R. — Sodium balance in very lowbirthwight infants. *J. Pediatr.*, 1978, 93, 837.

FREEMAN J.M. — Neonatal seizures-diagnosis and menagement. *J. Pediatr.*, 1970, 77, 701.

FRIEDMANN W.F., HIRSHKLAU M.J., PRINTZ M.P., PITLIK P.T., KIRKPATRIK ST. E. — Pharmacologic Closure of Patent Ductus Arteriosus in the Premature Infant. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 526.

GELBAND H., ROSEN M.N. — Pharmacologic Basis for the Tratament of Cardiac Arytmias. *Pediatrics*, 1975, 55, 59.

GEORMĂNEANU M. (sub. red.) Pediatrie, vol. 2, Edit. Medicală, București, 1984.

GERTY R.J., SCHWEITZER I.L. — Viral hepatitis type B during pregnancy: the neonatal period of infancy. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 368.

GLADER B.E. — Blidig Disorders in the Newborn Infant. Chapter 64 in Diseases of the Newborn, Schaffer A.J., Avery M.E. (Ed.) Philadelphia, Saunders, 1977.

GREGORY G. — Respiratory care of newborn infants., *Pediatr. Clin. North Am*, 1972, 19, 311.

GUTBERLET R., CORNBLATH M. — Neonatal hipoglicemia. *Pediatrics*, 1976, 58, 10.

HOLMES L.B. — Etiology of Major Malformation Among 18, 155 Newborns at Boston Hospital for Women, 1972—1975, Manual of Neonatal Care Cloherty (ed), Boston, 1981.

HELLER D.G., HERRIN D.M., MUIRHEAD D.M. — Renal condition in the newborn period, Cloherty, J.P. (Ed.) Manual of Neonatal Care, Little Brown, Boston, 1981.

HOFFMAN S., CHRISTIANSEN R. — Congenital heart disease in cohort of 19.502 births with long term folow up. Am J. Cardiol. 1978, 42, 941.

EVANS, H. E, Perinatal Medicine, Harper and Row, 1976.

JAIN R. — Acute renal failure in the neonate, *Pediatr. Clin. N. Am.*, 1977, 24, 605, 7.

KATTWINKEL J., NEARMAN H., FANAROFF A. and al. — Apnea of prematurity; Comparativ therapeutic effects cutaneous stimulations and CPAP/*J, Pediatr.*, 1975, 86, 588.

KATTWINKEL J., FLEMING D., CHA C. and al — A device for administration of CPAP by nasal route. *Pediatrics*, 1973, 52, 131.

KATTWINKEL J. — Neonatal apnea; pathogenesis and therapy. *J. Pediatr.*, 1977, 90, 342.

KLAUS H.M., FANAROFF A. — Care of the high-risk neonate, Saunders, 1979.

LEDGER W.J. — Premature rupture of membranes and maternal-fetal infection, 329.

LEVY M., GRANT L., LAUFER N. — Excretion of drugs in human milk. *N. Engl. J. Med*, 1977, 297, 789.

LOWERY G.H. and al — Early diagnostic criteria of congenital hypothyroidism; a comprehensive study of forty-nine cretins. *Am. J. Child.*, 1968, 96, 131—143.

LUCEY J.F., ARIAS I.M., Mc RAY R.M. — Transient familial neonatal hyperbilirubinemia, *Am. J. Dis. Child*, 1970. 120, 26.

MAIORESCU M. (sub red). — Tendințe moderne, în Pediatrie, Edit. Medicală, București, 1982.

OSKI F.A., NAIMAN J.L. — Hematologic problems in the newborn. In Major problems inclinical pediatrics. Scaffer A.J. (Ed.) Saunders, 1972.

OSKI F.A. — Hematologic problems. In Neonatology, Avery G.B. (Ed.), p. 379). Philadelphia-Toronto, Lipincott, 1975.

MAISELS M.J. — Neonatal Jaundice I. Avery G.B. „Neonatology" Philadelphia Lippincott, 1972.

MERRITT T.A., DISESSA T.G., FELDMAN B.H., KIRKPATRIK ST.E., GLUCK L. and FRIEDMANN W.F. — Closure of the patent ductus arteriosus with ligation and indomethacin; A consecutive experience. *J. Pediatr.*, 1978, 93, 639.

MILLER F.C., SACHS D.A., YEH S. and al. — Significance of meconium during labour. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 122, 573.

MOSHANG T., BONGIVANI A.M. — Endocrine disorders in the newborn. In Neonatology. Avery, GB (ed), p. 945. Philadelphia-Toronto, 1975.
NADAS A.S., FYLER D.C. — Myocardial Diseases. Pediatric Cardiology, 217, Saunders, 1972.
NERTHMANN M.W. — Excretion of clorothiazide in human breast milk. *J. Pediat.*, 1972, 81, 781.
NILSSAN S., NYGREN K.G., JOHANSSON E. — d-Norgestrel concentration in maternal plasma during administration of contraceptiv to nursing women. *Am. J. Gynecol.*, 1977, 129, 178.
ODELL G.B., COHEN S.N., KELLY P.C. — Studies of kernicterus. The determination of the saturation of serum albumin with bilirubin, *J. Pediatr.*, 1969, 74, 214.
POPESCU VAL (red.) Pediatrie, vol. 3, Editura Medicală, Bucureşti, 1985.
RITTER M.A. — Congenital dislocation of the Hip in the Newborn, Am. J. Dis. Child, 1973, 125, 30.
RIGGS T., HIRSCHFFELD S., FANAROFF A., LIEBMANN J., FLECHTER B., MAYER R. — Persistance of fetal circulation syndrom; An echocardiographic study. *J. Pediatr.*, 1977, 91, 626.
ROWE R. — Abnormal pulmonary vasoconstriction in the newborn. *Pediatrics*, 1977, 59, 318.
ROWE R.D., MIHEIZI A. — Endocardial Fibroelastosis. In the Neonate with Congenital Heart Disease, 1968, Saunders p. 120.
ROSSI E. — Neonatale Hypoglykämie. Rundschau Med., 1975, 64, 1214.
SARFF L.D. — Cerebrospinal fluid evaluation in neonates. Comparison of high-risc infants with and without meningitis. *J. Pediatr.*, 1976, 88, 473.
SCHOENBAUM S.C. — Specific problems in diagnosis, prevention and menagement of congenital infection. *Clin. Obst. and Gyn.*, 1979, 22, 321.
SHAW J.C. — Parenteral nutrition in the menagement of sick low birth weight infants., *Pediatr. Clin. N. Am.*, 1973, 20, 333.
SHAW J.C. — Sincler Supportive management of the sick neonats Pediatr. *Clin. N. Am.*, 1970, 17, 863.
SPECK W.T., FANAROFF A., KLAUS M. — Neonatal infections 1979 Saunders.
SPENCER R.W., VOYCE A. — Familial hypokaliemia and hipomagnesaemia, *Acta Pediatr. Scand.*, 1976, 65, 505.
TEINDEL CL. K. — Pediatrie, vol. 4, Edit. Medicală, Bucureşti 1985
THODENIUS — Renal control of homeostasis in infancy. *Acta Pediatr. Scand.*, 1974, 253.
TING P., BRADY J. — Tracheal suction in meconium aspiration, Am. J. Obstetr. Gynecol., 1975, 122, 67.
TSANG R.C., — Neonatal magnesium disturbances. *Amer. J. Dis. Child.*, 1979, 124, 282.
TURCANU L., Neonatologie Editura medicală, Bucureşti, 1985.
ZIEGLER A., CALME A., MARCHAND C., PASSERA A., RAYMOND. — G — Prohoms Cerebral distress in full-term newborns and is prognostic value. A folow up study of 90 infants. *Helvetica Pediatr. Acta*, 1976, 31, 299.
ULMER H.E. — In Cardiological Problems in the Newborn, In L. Wille (Ed.) Neonatal Intensiv care. Springer VERLAG, 1981.
VOLPE J.J. — Neonatal seizure. *Clin. Perinatol.*, 1977, 4, 43.
WILLE L., OBLADEN M. — Neonatal Intensive Care. Springer-Verlag., 1981.
WILLE, LURHLS O CILLI G. — Akute Niereninsuffinzienz beim Neugeborenen. Ther. Umschau, 1979, 29, 8, 590.
YURDRAK A.M., JURKO W.J. — Teophylline secretion into breast milk. Pediatrics 1976, 57, 518.

3. BOLI CARDIOVASCULARE

3.1. ABORDAREA DIAGNOSTICULUI COPILULUI CU BOALĂ DE CORD

MIRCEA MAIORESCU, MIRCEA STAMATE

În orice ramură a medicinii, planul terapeutic, ca şi stabilirea prognosticului se bazează pe un diagnostic corect şi complet. Stabilirea diagnosticului corect şi complet într-o boală cardiovasculară la copil necesită utilizarea a 6 metode diferite de examen (E. Braunwald), la care se adaugă una pentru vîrsta fetală:

1. *Anamneza*
2. *Examenul fizic*
3. *Radiografia toracică*
4. *Examene grafice non invazive:* a) echocardiograma; b) fonocardiograma; c) înregistrarea pulsului arterial şi venos, apexograma, carotidograma (polimecanografie clinică); d) metode de cardiologie nucleară, radiocardiografie pulmonară, radiospirometrie; e) tomodensitometrie (tomografie computerizată triaxială)
5. *Examene invazive:* cateterism şi angiografie
6. *Investigarea ritmului fetal* (cardiologie fetală).

Fiecare metodă are avantaje şi limite. Eficacitatea lor sporeşte însă, prin asocierea informaţiilor obţinute prin fiecare dintre ele. Diagnosticul unei boli de cord se poate face cu suficientă precizie prin utilizarea primelor patru metode, din cele menţionate.

Descoperirea unei boli cardiace la copil se realizează în circumstanţe variate. Uneori recunoaşterea afecţiunii este impusă de prezenţa unor semne funcţionale majore care determină adresarea la medic. Alteori porneşte de la constatarea unui suflu, a cianozei, sau a unei tulburări de ritm cardiac, descoperite cu ocazia unui examen sistematic. În sfîrşit, în cazuri mai rare şi în special la vîrstele mici, descoperirea cardiopatiei se face în faţa unui tablou dramatic de insuficienţă cardio-respiratorie acută.

Diagnosticul unei boli cardiace, în general, şi al unei cardiopatii congenitale, în special, parcurge în mod obişnuit două etape:

— prima etapă urmăreşte atestarea bolii cardiace, pornind de la datele examenului clinic, completate cu rezultatele unor investigaţii curente;

— cea de-a doua etapă aparține serviciilor specializate de cardiologie pediatrică și presupune stabilirea diagnosticului lezional, toleranța bolii cardiace și a riscurilor la care este supus bolnavul. Trebuie subliniat, însă, că metodele de examen non-invazive și invazive sînt doar un supliment al unui examen clinic atent. În plus, metodele invazive, în ciuda valorii lor enorme, comportă risc și disconfort pentru bolnav și sînt costisitoare. De aceea, ele nu vor fi efectuate decît dacă au o indicație specială și dacă se așteaptă ca rezultatele lor să modifice sau să ajute planul terapeutic al pacientului.

Cu toate progresele însemnate realizate în explorarea aparatului cardiovascular, examenul clinic își păstrează valoarea, realizîndu-se și astăzi diagnostice surprinzător de exacte numai prin anamneză și examen clinic. Deși nu întotdeauna ușoară la copil, investigarea clinică va fi făcută cu metodă și răbdare, iar rezultatele vor fi interpretate cu corectitudine și prudență, atît la stabilirea diagnosticului, cît și la terapia adoptată. Fiecare etapă a examenului clinic va permite o orientare diagnostică care va completa rezultatele etapelor ulterioare.

3.1.1. ANAMNEZA

Interogatoriul atent al părinților va căuta să precizeze existența tulburărilor funcționale, data și modul lor de instalare.

Se va începe anamneza cu *circumstanțele nașterii*: greutatea la naștere, durata sarcinii, scorul Apgar, apariția cianozei sau dispneei, a dificultăților în alimentație.

Unele cardiopatii sînt statistic mai frecvente la copiii cu greutate mică la naștere (PCA, DSV), altele la nou-născutul cu un scor Apgar excelent (transpoziție completă a vaselor mari), copiii dismaturi prezintă de 2 ori mai frecvent sindroame polimalformative (cu cardiopatii asociate).

Starea de sănătate generală a unui copil cu boală cardiacă, indiferent de vîrstă, prezintă interes pentru diagnostic. Apetitul scăzut, scăderea rezistenței generale, creșterea ponderală deficitară trădează o tulburare severă a stării de sănătate. În contextul unui copil cu boală cardiacă, anorexia poate constitui primul simptom al decompensării. În mod similar, infecțiile pulmonare recidivante sugerează încărcarea vasculară pulmonară cu presiune venoasă pulmonară crescută (*shunt* $S \rightarrow D$), comună pentru defectul septal ventricular, pentru persistența largă a canalului arterial și pentru canalul atrio-ventricular.

Alteori părinții sesizează apariția dispneei, de la naștere sau după o perioadă de timp.

Se va măsura (de la distanță, în somn, dacă este nevoie) frecvența respiratorie a copilului. Cifrele normale sînt următoarele (J. Störmer):

Nou-născut	38 ± 10/minut
Sugar	25 – 35/minut
Copii mici	18 – 22/minut
Copii școlari	19 – 20/minut
Adulți (70 kg)	15/minut

Dispneea se întîlnește la copii mai mari cu insuficiență cardiacă, dar tahipneea este un semn mai frecvent atît în insuficiența cardiacă cît și în

formele cianotice de MCC. Ea se accentuează la efort (plîns, supt, defecație, mers, joacă), traducînd o afecțiune severă, prost tolerată.

Accidentele respiratorii acute de tip edem pulmonar acut, de origine exclusiv mecanică, sînt rare la copilul cardiac. O manifestare particulară, caracteristică cardiopatiilor congenitale cianogene cu flux pulmonar scăzut (de exemplu tetralogia Fallot) o reprezintă hiperpneea paroxistică. Constă în creșterea frecvenței și amplitudinii mișcărilor respiratorii, concomitent cu accentuarea cianozei și modificarea senzoriului și reprezintă un criteriu de gravitate pentru acest tip de cardiopatii *(stare de rău hipoxic)*. „Crizele de astm", constatate uneori la nou-născut (uneori și la sugar), reprezintă de fapt atacuri de edem pulmonar (în prezența unei boli cardiace).

Istoricul de „accident cerebral" va fi căutat cu grijă, pentru că poate sugera endocardita, iar cefaleea, modificările de personalitate, somnolența (la un copil cu tetralogie Fallot) sugerează diagnosticul de abces cerebral.

Durerile toracice de tip anginos sînt rareori descrise la copil și doar în unele cardiopatii obstructive care se însoțesc de creșterea tensiunii arteriale deasupra obstacolului (supraîncărcare de presiune) ca de exemplu în stenoza aortică, stenoza pulmonară, boala vasculară obstructivă pulmonară. În mod obișnuit, sediul durerii este substernal, îmbracă caracter constrictiv, nu iradiază și cedează rapid la repaos.

Sincopele la efort sînt rare; se pot întîlni în stenoza orificială aortică strînsă. În a doua copilărie sincopele vasovagale sînt mai frecvente.

Diagnosticul unei pierderi a conștienței necesită examene complementare: dozarea glicemiei, calcemiei, ECG, electromiogramă. Dacă diagnosticul de comițialitate, hipoglicemie, spasmofilie sînt eliminate, diagnosticul cel mai obișnuit este de sincopă vagală. În unele cazuri, însă, ne vom gîndi și la posibilitatea tulburărilor de ritm, ceea ce indică înregistrarea ECG continuă, prin metoda Holter.

Un istoric sugestiv, din care sînt de reținut poliartrita migratorie, coreea, durerile abdominale, erupțiile și febra, îl are reumatismul articular acut. Existența unor episoade similare în antecedentele copilului și la alți membri ai familiei respective sînt un argument în plus pentru această afecțiune.

Durerile la membrele inferioare, după un efort important, se întîlnesc la copiii cu coarctație de aortă.

Antecedentele prenatale vor fi atent înregistrate. Este importantă cunoașterea incidentelor survenite îndeosebi în primul trimestru de sarcină: intoxicații, consum de alcool, expunere la radiații ionizante, tratamente hormonale, boli infecțioase (rubeola, gripa, herpesul etc.), deși doar în rare cazuri se poate face o corelare cu malformația cardiacă survenită. Embriopatia rubeolică duce de obicei la anumite MCC: canal arterial, stenoză pulmonară, stenoze ale ramurilor arterei pulmonare, defecte septale. Se vor căuta și anomaliile asociate atingerii cardiace (oculare, auditive) (vezi vol. 4, pag. 182, 183, 185, 186 și 187). În caz de bloc A-V congenital, se vor căuta antecedente de lupus eritematos la mamă.

Embrio-fetopatia alcoolică se însoțește în 50% din cazuri de comunicații interatriale sau interventriculare.

Rolul credității în apariția bolilor cardiace nu este bine elucidat. Va fi cercetată totuși frecvența cardiopatiilor congenitale printre ceilalți membri

ai familiei, existența consanguinității, precum și a oricărei dismorfii capabile să se asocieze cu o malformație congenitală. Existența unui copil cu MCC într-o familie crește riscurile de MCC la copiii următori (pentru detalii vezi capitolul Etiologia malformațiilor congentale pag. 124—130). Cardiomegalia depistată la alți membri ai familiei respective, cazurile de moarte subită, inexplicabile, mai ales la tineri, au uneori o valoare fundamentală în diagnosticul unor miocardopatii primitive (miocardopatia hipertrofică obstructivă idiopatică, fibroelastoza endomiocardică etc.). Istoricul familial este important și în sindromul Marfan (boală cu transmisie autosomal dominantă), ataxia Friedreich.

3.1.2. EXAMENUL CLINIC GENERAL

Efectuat metodic și sistematic, la un copil în prealabil încurajat și liniștit (sedat medicamentos la nevoie), examenul clinic va evidenția de cele mai multe ori elemente utile și valoroase pentru diagnostic.

Înainte de auscultație, medicul trebuie să procedeze la o *inspecție amănunțită*. În acest timp se încearcă să se ia contact cu copilul; dacă medicul se repede cu stetoscopul la copil, acesta plînge și examenul cordului este compromis.

În 25—30% din cazuri *cardiopatiile congenitale* sînt asociate cu o malformație extracardiacă, adesea evidentă la inspecție. În această categorie intră următoarele sindroame:

A) *Aberațiile cromosomale:* Vezi capitolul 1 (1.4.7.1., pag. 102).

Examenul cariotipului este indicat la orice copil cu MCC dacă are mai multe malformații asociate, întîrziere de creștere intra/extrauterină și întîrziere psihomotorie.

B) *Sindroame genetice cu atingerea scheletului.* Cea mai ușor de recunoscut este maladia Marfan (arahnodactilie) care se însoțește de anevrisme și dilatare aortică, prolaps de valvă mitrală (vezi și 3.17.7.3., pag. 1056).

Sindromul Holt-Oram (anomalii ale policelui și radiusului) se poate asocia cu D.S.A. sau întoarcerea venoasă totală anormală.

C) *Sindroamele cu facies particular* prezintă interesul unei recunoașteri ușoare și al specificității relative a cardiopatiei asociate: sindromul Williams-Beuren (facies de spiriduș, asociat cu stenoza aortică supravalvulară), sindromul Noonan (sindromul Turner masculin), asociat cu stenoză pulmonară atipică, sindromul Cayler (pseudoparalizie facială prin agenezia triunghiularului buzelor), sindromul Goldenhar (hemiatrofie facială cu hipoplazia pavilionului urechii, plus tetralogie), sindromul Di George (micrognație, hipertelorism, agenezia timusului și paratiroidelor, plus o M.C.C. de tipul ageneziei valvelor pulmonare sau a trunchiului arterial comun) (Vezi și capitolul 1, punctele 1.5. și 1.9. și capitolul 3.17).

D) *Sindroame cardio-cutanate* care comportă pete cutanate pigmentate, petele de lentigo (sindromul LEOPARD = lentigines multiple; electrocardiografic: tulburări de conducere; ocular hipertelorism, pulmonary stenosis; anomalii genitale; retardare a creșterii; deafness (surditate de percepție); sindromul pete de cafea cu lapte — stenoză pulmonară (Watson), scleroză tuberoasă Bourneville (adenoame sebacee; calcificări cerebrale; epilepsie; întîrziere mintală) ce se poate asocia cu rabdomiom; neurofibromatoza Recklinghausen.

Tabelul 3.1

Asocierile obișnuite între bolile generale și bolile cardiace (Modificat după E. Braunwald)

Afecțiune generală	Asociere obișnuită cu o boală cardiacă
Anomalii osoase ale extremităților superioare	DSA
Distrofii musculare	Miocardopatii primitive
Hemocromatoză	Miocardopatii secundare
Surditate congenitală	Aritmii cardiace severe (interval QT prelungit) (sindrom Jervell și Lange-Nielsen) Sindromul cardio-auditiv
Boala Raynaud	Hipertensiune pulmonară primară
Boli ale țesutului conjunctiv (sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Hurler) și tulburări ale metabolismului M.P.Z.	Dilatație aortică, prolapsul valvei mitrale, anomalii arteriale
Boala Refsum	Miocardopatii secundare, tulburări de conducere atrio-ventriculare
Acromegalie	Ateroscleroză coronariană precoce, tulburări de conducere atrio-ventriculară, miocardopatii secundare
Hipertiroidism	Insuficiență cardiacă, fibrilație atrială
Artrită reumatoidă	Pericardită, afectare valvulară aortică
Boala Whipple	Pericardită, endocardită
Sclerodermie	Fibroză miocardică, pericardită
Lupus eritematos diseminat	Miocardopatie secundară, valvulită
Polimiozită	Pericardită, miocardopatie secundară
Sarcoidoză	Miocardopatie secundară
Boala Fabry	Insuficiență cardiacă, ischemie miocardică
Dermatita exfoliativă	Insuficiență cardiacă cu debit crescut

Hipotrofia staturo-ponderală, raportată la valorile normale pentru vîrstă și sex, semnele unor anomalii genetice (trisomia 21, sindrom Marfan, sindrom Turner), cataracta și surdomutitatea, faciesul particular, semnele unor boli generale, sugerează în unele cazuri coexistența cu unele boli cardiace (tabelul 3.1.). Vezi și punctele 1.4.7.1; 1.5.2.1.3; 1.9 și 3.17.7.

Paloarea tegumentelor poate fi consecința anemiei sau a vasoconstricției. Pledează pentru vasoconstricție produsă prin insuficiență cardiacă congestivă; tahicardia, timpul de recolorare capilară prelungit, hepatomegalia și transpirațiile reci (semne de hipersecreție de catecolamine).

Cianoza (vezi 3.3.6.1., pag. 612) — coloratia albăstruie a tegumentelor și mucoaselor este un semn pregnant, cu mare valoare semiologică în unele boli cardiovasculare.

În insuficiența cardiacă poate apărea o *colorație icterică* a tegumentelor și sclerelor ca urmare a stazei hepatice severe și de lungă durată. În comparație cu adultul, apariția icterului în cursul insuficienței cardiace la copil este rar notată.

Discrepanța dintre paloare și un nivel relativ adecvat de Hb este caracteristică pentru bolnavul cu RAA

Culoarea gălbuie (cafea cu lapte) este tipică pentru endocardita bacteriană subacută (ca și peteșiile și nodulii Osler).

Conjunctivele trebuie examinate atent pentru prezența anemiei sau cianozei.

Cariile dentare, frecvente la copiii cu MCC cianogene pot fi originea endocarditei bacteriene la acești bolnavi, ca și la bolnavii de RAA

Starea de rău hipoxic apare în cardiopatiile cianogene, în special în cele în care există o stenoză strînsă a arterei pulmonare, spontan sau cu ocazia unor eforturi (supt, plîns, joc etc.). Gravitatea este variabilă, mergînd de la simpla exagerare a cianozei în timpul țipetelor sau agitației, pînă la pierderi ale cunoștinței mai lungi sau mai scurte, spațiate sau subintrante. Prezența crizelor hipoxice subliniază severitatea cardiopatiei respective și constituie un argument major pentru inițierea de urgență a tratamentului chirurgical.

Epistaxisul se întîlnește în reumatismul articular acut, stenoza pulmonară, coarctația de aortă.

Nodulii subcutanați și erupțiile cutanate sînt argumente majore pentru reumatismul articular acut, ca și semnele neurologice de coree (vezi 3.11.2.6., pag. 970).

Mameloanele accesorii au fost descrise în asociație cu hipertensiunea pulmonară.

Sindromul laringian și tulburările de deglutiție pot sugera anomalii ale arcurilor aortice cu compresie asupra axului aerodigestiv.

Așezarea copilului „pe vine" cînd obosește, sugerează o cardiopatie congenitală cianogenă (mai ales tetralogia Fallot). În intervalele dintre adoptările acestei poziții, copilul poate chiar să fugă (joacă fotbal, de exemplu). Această poziție crește rezistențele sistemice și scade întoarcerea venoasă sistemică. Astfel, diminuă *shunt*-ul D → S și starea copilului se ameliorează.

Examinarea sistemului nervos central arată uneori întîrziere în dezvoltarea motorie și/sau intelectuală, ca urmare a hipoxiei cronice consecutive unei boli cardiace (de obicei congenitale și în special cianogene).

Inspecția gîtului poate oferi semne importante. Pulsații arteriale viguroase se întîlnesc la copii cu boală aortică severă (insuficiență aortică, PCA coarctație). Distensia și pulsația venelor jugulare furnizează cele mai bune informații indirecte despre ceea ce se petrece în atriul drept. Un freamăt palpabil în furculița sternală e practic patognomonic pentru una din următoarele boli: stenoză aortică, coarctația aortei, stenoză pulmonară sau PCA.

Inspecția toracelui. Bombarea regiunii precordiale atrage atenția imediat asupra unei afecțiuni cardiace însoțită de hipertrofia cordului, de durată mai lungă. Creșterea simetrică a diametrului antero-posterior al toracelui (ca în emfizem) se întîlnește la copii cu MCC cu hipertensiune pulmonară. Prin inspecție se pot face aprecieri asupra cineticii cardiace și ritmului respirator. Hiperpulsatilitatea regiunii apexiene corespunde unui sindrom hiperkinetic, observat în afecțiunile în care ventriculul stîng este mărit (formele majore de insuficiență mitrală, insuficiență aortică, sau în *shunt*-urile S→D importante). Dacă pulsațiile cordului se văd în regiunea xifoidiană sau pe

marginea stîngă a sternului (în regiunea inferioară), vecin cu apendicele xifoid, este vorba, mai degrabă de o boală în care ventriculul drept este mărit.

Polipneea (> 50 respirații/minut) cu tiraj suprasternal și subxifoidian, în absența unei pneumopatii se observă în cardiopatiile grave cu insuficiență cardiacă decompensată sau cu *shunt*-uri S → D importante. Tot prin inspecție se poate constata *bombarea hemitoracelui stîng,* de obicei în raport cu o creștere a volumului cardiac, sau *deformarea plastronului sternocostal* de tip bombare anterioară a porțiunii superioare a toracelui cu depresie mamară bilaterală, asociată frecvent cu *shunt*-uri largi S → D cu hipertensiune pulmonară. În sfîrșit este evident că *observarea șocului apexian* în partea dreaptă a toracelui, într-un punct simetric față de cel obișnuit va orienta către diagnosticul de dextropoziție cardiacă.

Prin *palparea regiunii precordiale* se apreciază sediul și caracterele șocului apexian (situat în mod normal în spațiu IV intercostal, în afara liniei mamelonare la nou-născut și sugar și în spațiul V și pe linia medioclaviculară către vîrsta de 2 ani). Palparea șocului apexian este o metodă superioară percuției, pentru detectarea cardiomegaliei și a dextrocardiei. Topografia sa dă indicații utile asupra volumului cardiac: palparea pe o suprafață întinsă sugerează creșterea volumului cardiac; devierea către linia axilară anterioară traduce hipertrofia ventriculară dreaptă. Palparea ventriculului drept în epigastru (semnul Harzer) traduce dilatarea sa și se întîlnește în cardiopatiile ce încarcă cordul drept. Palparea unui freamăt sistolic în regiunea precordială este un argument ferm în favoarea unei cardiopatii structurale, congenitale sau dobîndite. Sediul parasternal stîng al freamătului sugerează stenoza pulmonară sau defectul septal ventricular, sediul apical sugerează insuficiența mitrală, palparea freamătului în spațiul II intercostal drept sau în dreptul manubriului sternal este un argument pentru stenoza aortică, iar freamătul continuu subclavicular stîng dovedește cu mare probabilitate un canal arterial permeabil.

Palparea aortei în regiunea suprasternală împreună cu constatarea hiperpulsatilității sale și a unui freamăt evocă de obicei coarctația, stenoza orificială a aortei, trunchiul arterial comun.

Percuția nu are decît o valoare limitată în aprecierea volumului cardiac (A. Nadas). Prin percuție se pot delimita matitatea cardiacă relativă (matitatea cardiacă totală) și matitatea cardiacă absolută (mica matitate).

Aria matității cardiace relative, cea care este în mod obișnuit delimitată în cursul examenului clinic, are formă triunghiulară, cu baza în jos și vîrful în sus. Limita superioară a matității cardiace relative este la nivelul coastei a 2-a la nou-născut și sugar, la copilul cu vîrsta cuprinsă între 5 și 10 ani este la nivelul celui de al 2-lea spațiu intercostal, iar la adolescent, la nivelul coastei a 3-a. Marginea stîngă este la 2 cm în afara liniei mamelonare la nou-născut și sugar, la 1 cm în afara liniei mamelonare la copilul în vîrstă între 1 și 5 ani și pe linia mamelonară la adolescent. Marginea inferioară corespunde liniei care unește șocul apexian de limita superioară a matității hepatice.

Aria matității cardiace absolute se delimitează prin percuție ușoară înăuntrul matității cardiace relative.

Aria matității cardiace (relative și absolute) diminuă pînă la dispariție în emfizem pulmonar, pneumotorax și crește în suprafață în pericarditele exsudative, dilatațiile și hipertrofiile cardiace importante.

Auscultația reprezintă o etapă esențială a examenului cardiac, dar foarte dificilă, în special la vîrstele mici, constituind cea mai importantă sursă de informații pentru cardiopatiile necianogene (rareori însă, pentru cele cianogene). Auscultația va fi făcută la toate focarele, fără să se neglijeze spațiul interscapulovertebral, axilele, spatele, gîtul, identificîndu-se zgomotele cardiace, frecvența, caracteristicile și modificările pe care le prezintă, precum și prezența unor fenomene acustice anormale (sufluri, clacmente, (*click*-uri). Examenul se poate face cu urechea sau cu stetoscopul adecvat pentru această vîrstă. Stetoscopul utilizat trebuie să fie biauricular, cu o dublă piesă pentru auscultare (cu diafragmă și cu pîlnie). Lungimea tubului de cauciuc (cu perete gros) trebuie să fie între 25—30 cm, cu lumen de 0,3 cm (A. Nadas). Membrana trebuie să aibă diametrul de 2,5 cm și pîlnia cam de 2 cm diametru. Stetoscopul este un instrument personal, cu care te obișnuiești cu timpul, a cărei eficiență depinde de lungimea tubului, volumul total de aer cuprins (cît mai mic), diametrul interior, piesa terminală (mică!) și integritatea tubului acustic (de la piele pînă la canalul auditiv). Pîlnia stetoscopului este mai bună pentru frecvențele joase (ale suflurilor), iar diafragmul pentru frecvențele înalte. Auscultația cordului necesită mult antrenament, efectuîndu-se întotdeauna întîi cu pîlnia apoi cu diafragmul. Se recomandă auscultarea încrucișată a focarelor auscultatorii (în Z) concentrîndu-se rînd pe rînd, asupra unui anumit element (zgomotul I, zgomotul II, sufluri sistolice, sufluri diastolice).

În funcție de tabloul clinic, se pot obține informații prețioase din auscultarea craniului (fistula cerebrală arteriovenoasă) și a ficatului (întoarcerea venoasă totală anormală — subdiafragmatică).

Revenind la cord, suflurile cu frecvență joasă se aud mai bine cu pîlnia stetoscopului aplicată ușor pe torace, în timp ce frecvențele mai înalte se percep mai bine apăsînd diafragmul pe regiunea precordială.

Zgomotele I, III și IV (cu frecvență joasă) se aud mai bine cu pîlnia, în timp ce zgomotul II și *click*-urile (de frecvență înaltă) sînt analizate mai bine cu diafragmul. Dacă este posibil, se va ausculta întîi pacientul culcat, apoi întors pe partea stîngă și, în fine, ridicat în sus.

Sugarii și copiii mai mici pot fi examinați la nevoie în brațele sau pe genunchii mamei, pentru a sta liniștiți.

Este foarte probabil că muzica cu un număr „incredibil de mare de decibeli" lezează aparatul acustic al celor ce o agrează (A. Nadas). Ea ar trebui evitată cel puțin de cei ce vor să se dedice cardiologiei (!).

La auscultația cordului este necesară concentrarea asupra următoarelor elemente: a) alura ventriculară; b) ritmul cardiac (regulat sau nu); c) analiza fiecăruia dintre zgomotele cordului, urmărindu-se unde se aud cel mai bine (apex, spațiul II intercostal etc.), care este intensitatea lui absolută; unde se aud cel mai slab și cel mai puternic; care este gradul de dedublare; care este influența respirației asupra intensității și dedublării. Analiza zgomotelor cardiace trebuie făcută înaintea evaluării suflurilor și a celorlalte fenomene auscultatorii anormale (fig. 3.1).

Zgomotul I coincide cu începutul sistolei ventriculare și este atribuit contracției miocardului ventricular și închiderii valvelor atrio-ventriculare. Este accentuat la vîrf, cînd intervalul PR este scurt sau debitul cardiac este crescut; în stenoza mitrală, sindromul hiperkinetic, în hipertensiunea

arterială și în defectul septal ventricular cu un debit crescut. Este diminuat cînd intervalul PR e alungit sau în afecțiunile miocardice: în insuficiența mitrală, pericardite și este dedublat în blocul de ramură sau în insuficiența aortică. Dedublarea zgomotului I poate fi totuși normală la copii.

Zgomotul al II-lea marchează sfîrșitul sistolei și începutul diastolei ventriculare și este expresia închiderii valvulelor semilunare aortice și pulmo-



Fig. 3. 1. — Succesiunea în timp a diferitelor zgomote cardiace și a zgomotelor supraadăugate (după Sokolow, M., Mc Ilory, M.B.).

nare și a vibrațiilor aortei ascendente și arterei pulmonare. Studiul zgomotului al II-lea la focarul pulmonarei este de importanță cardinală în cardiologia pediatrică. De obicei nu există o coincidență perfectă între prima componentă (A_2 = aortică) a zgomotului al II-lea și cea de a doua (P_2 = pulmonară). Cînd distanța dintre ele depășește 0,03 sec., zgomotul al II-lea se percepe dedublat (închiderea aortei — A_2 — apare înaintea închiderii pulmonarei — P_2 —, întrucît, presiunea diastolică este mai mare în aortă decît în pulmonară). La copilul normal, zgomotul al II-lea este dedublat în inspirație și devine unic în expirație. În inspirație crește întoarcerea venoasă la cordul drept, crește umplerea ventriculului drept, deci și timpul de ejecție. Prelungirea ejecției ventriculare determină întîrzierea închiderii valvei pulmonare și așa se explică dedublarea zgomotului al II-lea în inspirație. Numai într-o proporție mică de cazuri, dedublarea zgomotului al II-lea poate fi normală și în expirație. De obicei, dedublarea zgomotului al II-lea în expirație se întîlnește cînd debitul ventriculului drept e crescut (DSA întoarceri venoase pulmonare anormale) cînd evacuarea sa e jenată (stenoză pulmonară) sau cînd sistola e prelungită (bloc complet de ramură dreaptă).

Observarea atentă a celor două componente ale zgomotului al II-lea dedublat este de mare importanță practică. Aprecierea intensității închiderii valvelor arterei pulmonare (P_2, a doua componentă a dedublării), ține de experiență, de auscultația cît mai multor copii (A. Nadas).

Cînd componenta a doua — pulmonară — se aude cu intensitate crescută în spațiul al 2-lea intercostal stîng, semnificația obișnuită este de hipertensiune pulmonară, așa cum se observă în cardiopatiile congenitale cu shunturi stînga-dreapta notabile, sau în stenoza mitrală. O modificare auscultatorie similară mai poate fi constatată însă și în blocul de ramură dreaptă sau în transpoziția de mari vase (în această ultimă situație, semnifică închiderea valvei aortice!). O întărire a componentei a doua a zgomotului al II-lea are mai mare semnificație de hipertensiune pulmonară decît un zgomot II puternic (la artera pulmonară) dar unic (nededublat), cu excepția transpoziției.

Dedublarea zgomotului al II-lea prin întîrzierea componentei aortice este o situație rară la copil, întîlnită în unele afecțiuni cu hipertrofie ventriculară stîngă importantă sau în blocul de ramură stîngă.

Absența sau scăderea intensității zgomotului al II-lea în focarul pulmonar arată că presiunea în artera pulmonară este mică sau că poziția arterei pulmonare este anormală (exemplu în tetralogia Fallot se aude numai închiderea valvei aortice A_2); componenta pulmonară a S_2 nu se aude. Uneori, însă, în stenozele pulmonare strînse sau în tetralogia Fallot, zgomotul al II-lea nu se mai percepe deloc deoarece componenta pulmonară este slabă și întîrziată, iar componenta aortică este acoperită de suflul sistolic ce se prelungește pînă la sfîrșitul sistolei ventriculului drept.

Un zgomot II unic, nededublat, poate indica fie închiderea sincronă a celor două valve (aortică și pulmonară) sau absența componentei pulmonare (trunchi arterial comun, atrezie pulmonară).

Dedublarea zgomotului al II-lea care nu variază cu respirația și în care componentele sînt de intensitate egală, este aproape patognomonică pentru defectul septal atrial.

Zgomotul al III-lea este rezultatul vibrațiilor produse în pereții ventriculari aflați în stare de relaxare și supuși destinderii în timpul umplerii ventriculare rapide de la începutul diastolei. Este perceput cu maximum de intensitate la vîrful cordului cu pîlnia stetoscopului, după inspirație, în decubit lateral stîng. Acest zgomot diminuă în inspirație și se accentuează în afecțiunile care cresc umplerea ventriculară stîngă (defect septal ventricular, persistența canalului arterial, insuficiență mitrală). Se poate auzi și la copilul normal.

Zgomotul al IV-lea; corespunde sistolei atriale și este rezultatul vibrațiilor produse în ventriculi în timpul sistolei atriale. Este rareori perceput auscultatoriu, constituind mai mult un semn fonocardiologic. Cînd este perceput, atriul drept are volum sau presiune crescută. În acest caz se modifică cu respirația. Cînd nu se modifică cu respirația, poate indica insuficiența ventriculară stîngă.

În unele situații patologice, supraadăugat zgomotelor cardiace normale, se pot percepe anumite fenomene acustice anormale: clacmente și *click*-uri, ritm de galop, sufluri cardiovasculare și frecături pericardice (sufluri extracardiace).

Clacmentele sînt zgomote cardiace cu durată scurtă (0,02—0,05 sec.), cu frecvență înaltă (50—600 c/sec.), care dau senzația auditivă de pocnet sau trosnitură. Cel mai frecvent și mai cunoscut este clacmentul de deschidere a valvei mitrale. Zgomotul survine caracteristic în stenoza mitrală și rezultă din punerea bruscă sub tensiune a valvelor mitrale sudate, sclerozate și calcificate, la începutul fazei de umplere rapidă a ventriculului, dar mai poate apărea și în alte condiții patologice în care se realizează un gradient de presiune crescut între atriul și ventriculul stîng la începutul diastolei (mixom atrial stîng, persistența canalului arterial, defectul septal ventricular).

Asemănătoare clacmentelor sînt *click*-urile, sunete scurte și înalte, accentuate în expirație, situate la începutul sistolei, imediat după zgomotul I, care traduc dilatarea poststenotică aortică sau pulmonară. *Click*-ul de ejecție aortică se percepe cu maximum de intensitate, jos, pe marginea stîngă a sternului în spațiile 3—4 intercostal, iar clickul de ejecție pulmonară se percepe sus pe marginea stîngă a sternului — spațiul al II-lea intercostal și își modifică intensitatea în funcție de respirație (spre deosebire de *click*ul aortic).

Ritmul de galop reprezintă intensificarea anormală a zgomotelor III și IV, care devin perceptibile și intense (ritm în 3 timpi). În raport cu revoluția cardiacă se descriu trei tipuri de galop: a) galop ventricular, produs prin accentuarea anormală a zgomotului III; b) galop atrial, prin intensificarea anormală a zgomotului IV; c) galop de sumație, prin suprapunerea zgomotelor III și IV.

Ritmul de galop trădează un miocard dilatat, hipoton, destins ușor de pătrunderea forțată și rapidă a sîngelui în timpul fazei de umplere rapidă (galop ventricular), sau în timpul sistolei atriale (galop atrial). Semnificația galopului de sumație este aceeași ca și a ritmurilor de galop percepute izolat.

Zgomotele de galop se aud mai bine în decubit lateral stîng și în regiunea apexiană (în cazul galopului VS). Galopul VD se aude de obicei pe marginea stîngă a sternului, în partea inferioară.

Frecăturile pericardice se datoresc frecării foițelor pericardice în cursul pericarditelor uscate sau al pericarditelor exsudative la debut. Se percep atît în sistolă, cît și în diastolă, numai în aria matității precordiale, nu se modifică cu respirația, dar sînt variabile de la o zi la alta și chiar de la un examen la altul.

Suflurile reprezintă fenomene acustice anormale produse ca urmare a modificării curgerii sîngelui, care din lineară sau laminară devine turbionară, în vîrtejuri, într-un anumit sector al sistemului cardiovascular (fig. 3.2).

Aceste turbulențe ale sîngelui au 3 cauze principale:

— trecerea unui flux sanguin exagerat printr-o valvă normală sau anormală;

— trecerea unui flux sanguin normal printr-o valvă îngustată sau anormală, în direcția unui vas sau a unei cavități;

— regurgitarea fluxului sanguin printr-o valvă insuficientă sau o anomalie congenitală (comunicarea interventriculară de exemplu).

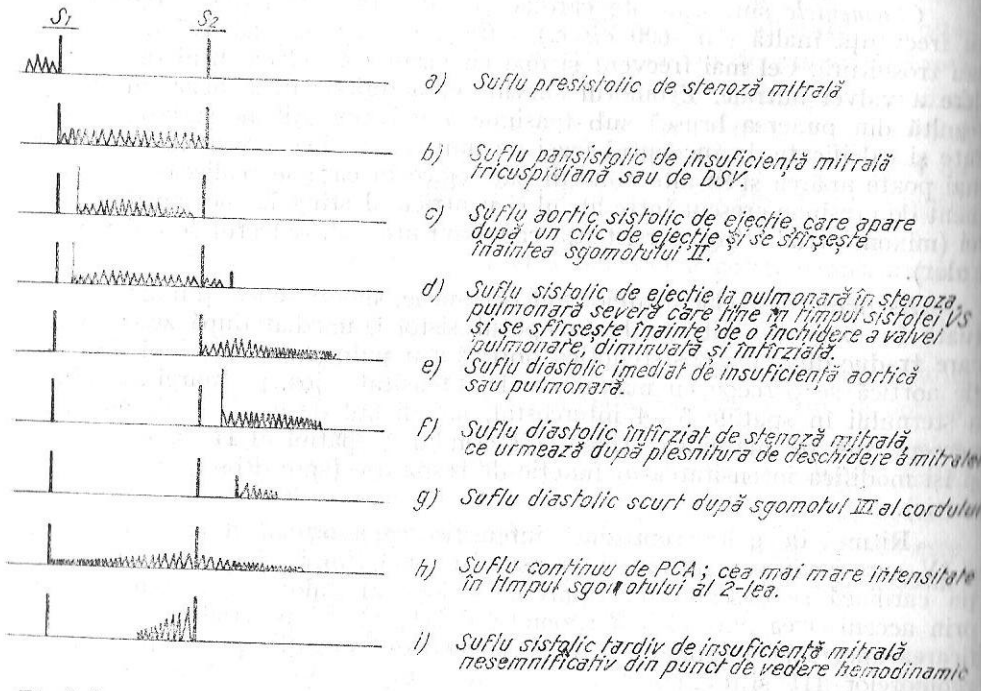


Fig. 3. 2. — Succesiunea în timp a principalelor sufluri cardiace (după Sokolow, M., Ilroy, M.B.)

Trebuie menționate cel puțin 6 aspecte ale unui suflu (A. Nadas) (tabelul 3.2).

Vîrsta descoperirii suflului prezintă uneori interes: unele sufluri se aud din perioada neonatală (sufluri de stenoză pulmonară sau de stenoză aortică); suflul de comunicare interventriculară poate să nu se audă înainte

Tabelul 3.2

Caracteristicile clinice ale suflurilor

1. Momentul apariției în revoluția cardiacă:
   a) Sistolic (precoce, mezosistolic, tardiv, pansistolic)
   b) Diastolic (protodiastolic, mezodiastolic, presistolic)
2. Natura suflului
   a) Sistolic (de ejecție /stenotic/, de regurgitare, mixt) aspru, muzical
   b) Diastolic, de frecvență înaltă sau joasă, uruitură, crescendo-, descrescendo
   c) Continuu (de locomotivă)
3. Intensitatea:
   a) pentru suflurile sistolice gradul 1—6 (Levine)
   b) pentru suflurile diastolice gradul 1—4 (Levine)
4. Durata
5. Punctul maximei intensități
6. Gradul și localizarea transmisiei (în special gît și spate)

de vîrsta de 2 săptămîni, iar suflul de comunicare interatrială e rareori descoperit înainte de vîrsta școlară.

Pentru descrierea lor este necesară aprecierea anumitor caractere: momentul în care survin raportat la revoluția cardiacă (sistolice sau diastolice), topografia (locul maximei intensități), iradierea, timbrul (dulce, muzical, piolant sau aspru, rugos), durata sa și intensitatea (transcrisă pe scara Levine cu grade de la 1 la 6). Suflul de gradul 1 (1/6) este acela care se aude numai după o auscultare de 20—30 de secunde a cordului într-o perioadă de apnee a copilului și dacă e liniște în cameră. Suflul de gradul 2 (2/6) este tot un suflu de mică intensitate, care însă se aude imediat după ce se aplică urechea sau stetoscopul pe regiunea precordială (se aude și în timpul respirației). Suflul de gradul 3 (3/6) este mai intens decît precedentul, dar nu se însoțește de freamăt (fapt ce caracterizează suflul de gradul 4). Suflul de gradul 5 (5/6) este mai intens și se aude chiar dacă numai un segment al circumferinței stetoscopului este aplicat pe peretele toracic. Suflul de gradul 6 (6/6) se aude chiar dacă stetoscopul este ridicat 1 cm față de peretele toracic. Pentru suflurile diastolice, mai puțin intense, scara Levine prevede 4 grade. Întrucît diferențele între gradele scarei Levin sînt uneori subiective (de ex., între gradele 2 și 3 și între gradele 4 și 5), un element mai obiectiv decît intensitatea suflului este localizarea intensității maxime. Un ultim element care trebuie analizat îl reprezintă durata suflului. În funcție de acest criteriu se descriu sufluri holosistolice (pansistolice), prezente pe toată durata sistolei, sufluri sistolice precoce, sau tardive. Un suflu scurt sistolic este de mai mică importanță decît un suflu lung (holosistolic). În mod convențional, diastola e împărțită în 3: precoce, medie (mezodiastolă), tardivă, care mai e numită presistolă. Suflurile diastolice precoce (protodiastolice) încep cu zgomotul II și sînt produse de insuficiența valvelor aortice sau pulmonare sau de un tip de shunt arteriovenos, ca PCA. Suflul mezodiastolic începe o dată cu zgomotul al 3-lea și este datirat refluxului de sînge prin valva mitrală sau tricuspidă, indicînd o stenozare relativă sau anatomică a valvei. Suflurile presistolice sînt rare la copil; ele sînt produse de sistola atrială; cauza cea mai frecventă la adult este stenoza mitrală strînsă.

Pentru analiza suflurilor, de un ajutor prețios este fonocardiografia.

Suflurile sistolice sînt cele mai frecvente. Banalitatea suflului sistolic, mai ales la copil, impune o atitudine critică. Suflurile diastolice traduc aproape constant o afecțiune organică.

Zonele obișnuite de auscultație a suflurilor la copil sînt apexul, extremitatea inferioară și superioară a marginii stîngi a sternului și extremitatea superioară a marginii drepte a sternului. În cadrul acestui capitol nu vom putea face o analiză detaliată a caracteristicilor suflurilor, dar vom prezenta particularitățile cîtorva sufluri mai frecvent întîlnite la copil.

Suflurile sistolice se împart în 2 categorii: sufluri de ejecție și sufluri de regurgitație. Ele pot fi holosistolice, proto-, protomezo-, mezo-, mezotele-, sau telesistolice.

Suflurile sistolice de ejecție traduc turbulența fluxului sanguin ce traversează valvele sigmoide. Trecerea sîngelui nu începe decît după deschiderea sigmoidelor; de aceea este un interval între primul zgomot și începutul suflului (corespunde perioadei de contracție izometrică). Se întîlnesc în

stenozele pulmonare și aortice la nivel valvular; o parte din suflurile „inocente" sînt de tip ejecțional.

Suflurile sistolice de regurgitație încep cu primul zgomot și se continuă pînă la zgomotul II, deci sînt holosistolice.

Se aud în comunicațiile interventriculare, insuficiența mitrală, insuficiența tricuspidiană.

În insuficiența tricuspidiană, în timpul inspirației, presiunea intratoracică scade, ceea ce crește întoarcerea venoasă la atriul drept; în consecință suflul se accentuează pe marginea stîngă a sternului (semnul Rivers-Carvalho).

Deși comunicarea interventriculară și insuficiența mitrală se caracterizează printr-un suflu holosistolic, această regulă comportă excepții: unele comunicări interventriculare de talie mică; comunicările interventriculare cu hipertensiune arterială pulmonară obstructivă pot avea de asemenea un suflu scurt și cu caracter ejecțional.

Suflul apical pansistolic (holosistolic) în „țîșnitură de vapori" traduce aproape constant regurgitarea mitrală sau tricuspidă legate de incompetența valvei respective.

Suflul holosistolic are un număr mai mare de vibrații pe secundă (e mai înalt) și e mai muzical decît suflul de ejecție.

Intervenția farmacologică accentuează diferențele între suflurile de ejecție și cele pansistolice, la adult. La copil însă, localizarea suflului, transmisia sa și calitatea suflului ajung de obicei pentru identificarea fiziopatologiei sale (W. G. Guntheroth).

Unele sufluri nu pot fi clasate într-una sau alta din aceste categorii (de ejecție sau de regurgitație); de exemplu, suflurile produse de miocardopatiile obstructive complicate cu insuficiență mitrală sau cele produse de comunicările interventriculare cu stenoză pulmonară infundibulară.

Calitatea suflului se poate exemplifica cu suflul sistolic de insuficiență mitrală sau de DSV, care au un caracter uniform, cu frecvență înaltă. Spre deosebire de acestea, suflul de ejecție de stenoză aortică sau pulmonară are spectru larg de frecvență, dînd un suflu aspru, în comparație cu suflul mai dulce din insuficiența mitrală. În plus, suflul de ejecție crește pînă la un maximum în mijlocul sistolei și se transmite bine spre gît. Alte sufluri sistolice sînt cu caracter muzical. Suflul de stenoză subaortică (secundară hipertrofiei miocardice idiopatice) are un caracter vibrator și se aude în zona inferioară a marginii sternale stîngi (unde uneori se percep suflurile inocente). Caracterul vibrator al acestui suflu patologic, ca și auscultarea lui între apex și marginea sternală stîngă inferioară înlesnesc diagnosticul diferențial.

Suflul sistolic rugos perceput la extremitatea superioară a marginii drepte a sternului este de asemenea relativ specific, indicînd stenoza aortică (suflul de ejecție). Spre deosebire de acesta, suflurile sistolice percepute pe marginea stîngă a sternului sînt mai puțin specifice, corespunzînd fie unei stenoze pulmonare relative prin debit pulmonar crescut (defect septal atrial, persistență de canal arterial), fie fluxului mărit printr-un defect septal ventricular sau regurgitației tricuspidiene. Într-o proporție semnificativă de cazuri, suflurile percepute pe marginea stîngă a sternului sînt

funcționale (abvalvulare, inocente). În practica pediatrică suflurile inocente (accidentale, nesemnificative) sînt frecvent întîlnite. Ele au următoarele caractere: sînt mezosistolice, se aud de obicei la marginea superioară a sternului (de obicei în focarul pulmonarei, în zona infundibulului arterei pulmonare, deși uneori se pot percepe la marginea sternală stîngă inferioară), se modifică cu poziția corpului (condițiile care cresc întoarcerea venoasă sau rapiditatea fluxului sanguin — efortul, clinostatismul — accentuează suflul; invers, în poziția verticală, suflul diminuă), sînt de intensitate redusă (nu depășesc gradul 2—3) și nu se propagă. Mecanismul acestor sufluri (care dispar cu vîrsta) nu este bine cunoscut; se incriminează o scurtare a timpului de preejecție, deci o creștere a contractilității miocardului, însoțită de un flux sanguin mai mare prin orificiul pulmonarei.

În caz de tahicardie, un suflu diastolic lung poate fi confundat cu unul sistolic. Eroarea e mai frecventă în caz de suflu diastolic lung, în insuficiența aortică severă. Pulsul săltăreț va alerta examinatorul în sensul diagnosticului corect.

Suflurile diastolice pot fi clasificate în sufluri protodiastolice sau de regurgitație, sufluri mezodiastolice, sufluri telediastolice sau presistolice.

Suflurile protodiastolice sau de regurgitație încep imediat după zgomotul 2, traduc o regurgitație prin valvele sigmoide pulmonare sau aortice. Sînt de frecvență înaltă, timbru dulce și merg descrescendo (ex., suflul diastolic de insuficiență aortică reumatismală, sau de insuficiență pulmonară).

Alt tip de suflu diastolic, dar cu frecvență medie sau mică de vibrații, este suflul sau rulmentul mezodiastolic și se aude la vîrf mai bine cu pîlnia stetoscopului (C. Coombs, 1907). El denotă o stenoză relativă a valvelor atrioventriculare datorată mărimii *shunt*-ului (rulment de debit) și se percepe în comunicările interventriculare largi sau în insuficiența mitrală cu regurgitare importantă. Acest suflu mezo-diastolic e dificil de auzit de către începători. Poate fi așa de discret încît pare a fi un zgomot de fond sau e perceput ca absența liniștei.

Suflurile sau rulmentele presistolice se datoresc trecerii sîngelui printr-o valvă atrioventriculară strîmtată, în sistola atrială. Sînt de frecvență joasă și merg crescendo. Din cauza timbrului lor se mai numesc rulmente; prototipul este cel din stenoza mitrală reumatismală. Ca și rulmentul mezodiastolic, se aude la vîrf mai bine cu pîlnia stetoscopului decît cu membrana (în expirație și în decubit lateral stîng).

În stenoza mitrală strînsă uruitura (rulmentul) poate fi holodiastolică cu o întărire presistolică sau/și protodiastolică.

Pentru auscultarea uruiturii diastolice se recomandă următoarea tehnică: bolnavul e întors pe partea stîngă și cu pîlnia stetoscopului se apasă ferm în zona apexului; această apăsare reduce intensitatea frecvențelor joase (transformă stetoscopul cu pîlnie în stetoscop cu diafragmă, prin întinderea pielii la apăsare). După ce se ascultă cîteva bătăi fără frecvențele joase, se slăbește gradat presiunea pe pîlnie și în acest moment apare uruitura. Contrastul astfel obținut ajută la recunoașterea ei (W. Guntheroth).

Suflurile diastolice percepute la vîrf dovedesc fluxul crescut prin valva mitrală stenozată, sau cu stenoză relativă față de un flux crescut (defect septal ventricular cu întoarcere pulmonară importantă). O situație similară

se petrece în defectul septal atrial, în care fluxul crescut prin valva tricuspidă produce un suflu diastolic perceput pe marginea stîngă a sternului, la extremitatea sa inferioară. Suflurile diastolice percepute la baza cordului sînt determinate în majoritatea cazurilor de insuficiență aortică (suflu descrescendo, dulce, aspirativ, cu frecvență mare, care se transmite pe marginea stîngă a sternului spre vîrf și care se aude mai bine cu diafragmul stetoscopului în protodiastolă) sau de insuficiență pulmonară.

Suflurile sistolico-diastolice continue (tunelar, ca o locomotivă) sînt întîlnite la copil în două circumstanțe: în prezența canalului arterial sau în suflurile venoase. Deși dificilă, diferențierea clinică dintre aceste două etiologii este posibilă. Suflul din canalul arterial permeabil se percepe cu maximum de intensitate subclavicular stîng, atît în poziție verticală cît și în poziție culcată, iar suflurile venoase se percep cu precădere pe aria de auscultație aortică și în vasele de la baza gîtului. Suflul venos dispare sau diminuă prin compresiunea venelor jugulare și în poziție culcat, în timp ce aceleași manevre nu modifică sau chiar cresc intensitatea suflului continuu din persistența de canal arterial. Dacă suflul e tipic, diagnosticul de PCA se va pune chiar dacă modificările radiologice sau ECG lipsesc.

Suflul de PCA devine mai puternic în sistolă, cu maximum la S_2 și apoi descrește în diastolă. În caz de hipertensiune pulmonară, faza diastolică a suflului dispare, în schimb faza crescendo din sistolă se termină cu un zgomot 2 puternic (acesta stabilește diagnosticul).

Iradierea unui suflu poate fi uneori de ajutor pentru precizarea originii lui. De exemplu, suflul sistolic apical cu iradiere în axilă și la baza pulmonară stîngă posterior, este caracteristic pentru insuficiența mitrală. Suflul sistolic perceput la baza cordului cu transmisie suprasternală și în baza gîtului este datorat foarte probabil stenozei aortice sau pulmonare. Un suflu care se transmite de la bază la unul din plămîni poate fi produs de stenoza ramurei drepte sau stîngi a arterei pulmonare. Transmiterea unui suflu poate modifica caracterele sale și se poate pune întrebarea dacă nu cumva sînt două sufluri diferite (contextul clinic e factorul decisiv).

Examenul vascular completează în mod obligatoriu examenul cardiac și presupune palparea pulsului periferic și măsurarea tensiunii arteriale. Se va palpa simultan la ambele artere radiale și femurale.

Frecvența pulsului pe minut este următoarea (J. Stőrmer):

Nou-născut	90 — 180 (125 — 130)
Pînă la 6 luni	100 — 140
6 — 12 luni	100 — 120
2 — 6 ani	90 — 110
7 — 10 ani	80 — 100
11 — 14 ani	70 — 90

Absența sau diminuarea pulsului arterial are o mare valoare semiologică, sugerînd diagnosticul de coarctație cînd lipsește pulsul femural, stenoză aortică strînsă, pericardită constrictivă, sau altă cauză de scădere a debitului cardiac (șoc, insuficiență cardiacă), cînd pulsul este diminuat la toate arterele. Pulsul radial, humeral sau femural săltăreț și vizibil se întîlnește în insuficiența aortică, persistența canalului arterial, tireotoxicoză, febră, anemie, fistulă arteriovenoasă, bloc complet.

Pulsul paradoxal, adică scăderea presiunii sistolice și a pulsului în inspirațiile adînci, se întîlnește în acumularea de lichid în pericard. Pulsul alternant (o bătaie puternică, urmată de una slabă) este semn de insuficiență ventriculară stîngă. Aceste modificări sînt mai evidente cînd pulsul este înregistrat.

Măsurarea tensiunii arteriale (TA) face apel la aceleași metode ca și la adult, cu anumite particularități tehnice (vezi și capitolul hipertensiunea arterială). Vor fi folosite aparate cu manșete multiple, pentru a putea alege manșeta cu lățimea adecvată pentru copilul respectiv (care să acopere 2/3 din lungimea brațului). Lățimea manșetei va fi de 3 cm pentru prematuri, de 4—5 cm de la naștere la 1 an, de 7 cm de la 2 la 4 ani, de 10 cm la 9 ani, de 13 cm de la 10 la 14 ani, de 15 cm pentru copii mari, obezi.

Se pot utiliza în măsură egală manometrele cu mercur ca și cele aneroide cu condiția ca punctul zero să fie corect ajustat.

Metoda auscultatorie se poate utiliza după prima copilărie (nu la sugar). Se umflă manșeta deasupra cifrei presupuse a presiunii sistolice și se ascultă artera subiacentă manșetei (de obicei artera humerală la plica cotului). Se desumflă progresiv manșeta. Primele zgomote auzite corespund presiunii sistolice. Apoi zgomotele se amplifică și devin brusc mai slabe înainte de a dispărea. În momentul scăderii bruște a intensității zgomotelor se citește presiunea diastolică.

Metoda palpatorie. Se palpează o arteră sub manșetă, înainte de a o umfla; se umflă manșeta pînă la dispariția pulsului, apoi se scade treptat presiunea, pînă cînd se percepe din nou pulsul; aceasta e presiunea sistolică.

Metoda are unele dezavantaje: *a.* nu dă presiunea diastolică; *b.* pulsul e adesea greu de perceput la copilul mic; *c.* presiunea sistolică astfel obținută este adesea net inferioară cifrei obținute prin înregistrarea arterială directă.

Metoda flush are avantajul de a putea fi utilizată la prematur, nou-născut și sugar. Se așază manșeta la jumătatea brațului sau a coapsei. Sub manșetă se înfășoară de jos în sus pe toată lungimea membrului o bandă elastică, de cauciuc, pînă ce membrul respectiv devine alb (exsangvinat). Apoi se umflă manșeta la o cifră net superioară presiunii arteriale sistolice presupuse. Se desfășoară banda elastică, sub care membrul respectiv a rămas exsangvinat. Apoi se desumflă lent manșeta; la un moment dat, membrul exsangvinat se recolorează; în momentul reapariției circulației cutanate se citește presiunea arterială medie (presiunea obținută variază cu rapiditatea decompresiei).

Există un dispozitiv în Y ce permite măsurarea simultană a presiunii membrului superior și membrului inferior.

Metoda e greu de aplicat la sugarii cianozați.

Utilizarea efectului Doppler. Transductorul ultrasonic e mult mai sensibil pentru detectarea trecerii fluxului sangvin decît stetoscopul care apreciază acest lucru în mod indirect prin vibrațiile parietale. Se poate astfel înregistra presiunea sistolică și presiunea diastolică. Analiza curbei înregistrate e utilă pentru studiul stenozelor arteriale.

Tensiunea arterială va fi măsurată la toate cele patru membre (sau cel puțin la ambele brațe). Pentru tensiunea arterială a membrelor superioare sînt admise ca normale cifrele redate în tabelul 3.3.

O formulă aproximativă pentru calculul TA este: 80 + 2x ± 10 — 20 mm Hg (x = vîrsta în ani).

Presiunea sistolică este în mod normal mai mare la membrele inferioare decît la cele superioare (din cauza sumării undei anterograde cu unda de *rebound*, sau cel puțin egală cu presiunea de la membrele superioare). Se consideră că diagnosticul de coarctație (la copilul mai mare de 1 an) nu este dovedit decît dacă presiunea de la membrele superioare este cu cel puțin 20 mm Hg mai mare decît presiunea de la membrele inferioare.

Tabelul 3.3.

Valorile TA la copii de diferite vîrste, în mm Hg (după Nadas)

Vîrsta	Tensiunea arterială (mmHg)	
	maxima	minima
Nou născut	80 ± 16	46 ± 16
6 luni — 1 an	89 ± 29	69 ± 10
1 an	96 ± 30	66 ± 25
2 ani	99 ± 25	64 ± 25
3 ani	100 ± 25	67 ± 20
4 ani	99 ± 20	65 ± 20
5—6 ani	94 ± 14	55 ± 9
6—7 ani	100 ± 15	56 ± 8
7—8 ani	102 ± 15	56 ± 8
8—9 ani	105 ± 16	57 ± 9
9—10 ani	107 ± 16	57 ± 9
10—11 ani	111 ± 17	58 ± 10
11—12 ani	113 ± 18	59 ± 10
12—13 ani	115 ± 19	59 ± 10
13—14 ani	118 ± 19	60 ± 10

Măsurarea presiunii arteriale la membrele inferioare e obligatorie la un copil ce are hipertensiune la membrele superioare.

Prezența pulsului femural nu exclude coarctația; dacă pulsul femural e aproximativ normal și nu există hipertensiune la membrele superioare, e aproape sigură absența coarctației.

Examenul venos apreciază distensia și eventualele bătăi ale jugularelor ca o reflexie a nivelului de presiune din atriul drept (vezi capitolul de insuficiență cardiacă congestivă și capitolul de polimecanografie).

Examenul cardiac va fi completat cu datele furnizate de examenul celorlalte aparate și sisteme.

Examenul pulmonar. Inspecția apreciază numărul de respirații și efortul respirator. În coarctația de aortă, inspecția și palparea spațiilor intercostale poate releva vase colaterale groase. Semnul Ewart este o matitate triunghiulară, situată lateral de coloana vertebrală și la bază, patognomonic pentru revărsatul pericardic și care rezultă din compresia plămînului. La auscultația pulmonară se poate percepe: wheezing, raluri caracteristice de infecție sau stază. Informații despre volumul respirator curent (ca și despre wheezing) se pot obține și prin ținerea stetoscopului în fața gurii copilului.

Abdomenul se palpează superficial și cu blîndețe (pentru a descoperi marginea ficatului la un copil mic). În mod normal, marginea inferioară a ficatului se palpează la 3 cm sub marginea costală pe linia medioclaviculară la

sugar, la 2 cm la vîrsta de 1 an și 1 cm la vîrsta de 5 ani. Creșterea dimensiunilor ficatului cu marginea rotunjită și dureros are mare importanță în diagnosticul insuficienței cardiace (vezi capitolul respectiv). Un ficat pulsatil se poate simți în insuficiența tricuspidiană sau în stenoza pulmonară cu sept interventricular intact.

Un ficat simetric pe linia mediană însoțește boli congenitale severe de cord (ventricul unic, sindromul Ivemark etc.). *Situs inversus* complet nu are asemenea semnificație severă.

Splenomegalia este importantă pentru diagnosticul de endocardită bacteriană (și mult mai puțin pentru diagnosticul de cardiopatie congenitală). Splenomegalia, însoțită de hepatomegalie, sugerează că hepatomegalia nu e dată de insuficiență cardiacă, ci sînt datorate ambele unei infecții sistemice (Guntheroth) sau unei hemopatii.

Situs inversus abdominal (cu sau fără *situs inversus* toracic) sugerează asocierea cu o cardiopatie congenitală.

3.1.3. TESTE DE LABORATOR DE RUTINĂ ÎN CARDIOLOGIA PEDIATRICĂ

Examenul de urină evidențiază albuminurie și ușoară hematurie în insuficiența cardiacă congestivă și hematurie în endocarditele bacteriene.

Hemograma completă constată leucocitoză moderată în insuficiența cardiacă, endocardita bacteriană sau în reumatismul articular acut (cu sau fără insuficiență cardiacă). Hematocritul este crescut în cardiopatiile congenitale cianogene. Este obligatorie însă determinarea concomitentă și a celorlalți indici eritrocitari (volum eritrocitar mediu, hemoglobina eritrocitară medie și concentrația medie eritrocitară de hemoglobină) pentru descoperirea unei eventuale anemii hipocrome care necesită tratament cu fier. Trombocitopenia este întîlnită la adolescenții cu cianoză severă.

Dintre **investigațiile biochimice** prezintă interes pentru bolnavul cardiac: *ionograma sanguină, ureea sanguină* (crescută în hipoxia severă și prelungită, insuficiența cardiacă congestivă, bolile renale cu hipertensiune arterială), *glicemia* (scăzută în policitemiile neonatale), *gazele sanguine* (pH, pO_2, pCO_2) în sîngele arterial sau capilar, *reactanții de fază acută* (VSH, fibrinemie, proteina C reactivă).

Examenele bacteriologice și serologice presupun *culturi repetate din faringe* (pentru căutarea streptococului hemolitic A), *hemoculturi pe medii adecvate* (utile îndeosebi în diagnosticul endocarditelor bacteriene și *determinarea repetată a titrului ASLO* (vezi 3. 11. 2., pag. 960).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BRAUNWALD E. — Heart Disease. W. Saunders Philadelphia, London, Toronto, 1980.
2. CASASOPRANA A., LOTH P. — Examen d'un nourrisson atteint de cardiopathie congénitale, *Rev. Prat.*, 1973, 23, 51, p. 4 503—4 518.
3. DUPUIS C., KACHANER J., QUERO-JIMENEZ M., PERNOT CL. — Cardiologie Pédiatrique, Flammarion Paris, 1981.
4. GAUDEAU S., CORONE P. — Approche clinique du diagnostic des cardiopathies congénitales, *Rev. Prat.*, 1980, 30, 19, p. 1 195—1 208.
5. GERARD R., LOUCHET R. — Précis de cardiologie de l'enfant, Ed. Masson, Paris, 1973.

6. GUNTHEROTH W. G. — Inital Evaluation of the Child for Heart disease, *Ped. Clin. N. Amer.*, 1978, 25, 4, p. 657—675.
7. ILIESCU I. — Semiologia generală cardiovasculară, Ed. Medicală, București, 1976.
8. NADAS A.S. — Paediatric Cardiology, W.B. Saunders, Company Philadelphia, Third Edition, 1972.
9. SOKOLOW M., MC ILROY M. — Clinical Cardiology, 2-nd Edition, Lange Medical Publications, 1979.
10. VLAICU R., DUDEA C. — Propedeutica bolilor cardiovasculare, Ed. Medicală, București, 1976.

3.2. EXPLORAREA APARATULUI CARDIOVASCULAR

3.2.1. EXAMENUL RADIOLOGIC

MIRCEA MAIORESCU, MIRCEA STAMATE

Examenul radiologic al inimii și vaselor mari reprezintă un moment important al bilanțului cardiac la copil. Informațiile obținute, corelate cu datele electrocardiografice, completează eficient examenul clinic, constituind baza diagnosticului în majoritatea bolilor cardiovasculare. Limitele examenului radiologic sînt demonstrate pe de o parte de imposibilitatea etichetării cardiopatiilor exclusiv prin mijloace radiologice și pe de altă parte, de imposibilitatea eliminării unei cardiopatii severe în prezența unui cord radiologic normal.

3.2.1.1. METODE DE EXAMINARE

Metodele de examinare radiologică se bazează fie pe explorarea directă a țesuturilor cardiovasculare prin contrast cu plămînii radiotransparenți, fie utilizînd substanțe de contrast care permit vizualizarea cavităților inimii și a vaselor.

Examenul radiografic fixează pe film imaginile care pot fi apoi analizate și comparate cu examenele ulterioare. Contrastul mai bun astfel realizat permite citirea unor detalii care nu pot fi reperate scopic, iar iradierea este de mai mică importanță.

Întrebuințînd un echipament radioscopic convențional, în stare bună, timp de 1 minut de radioscopie se produce o iradiere de aproximativ 5 roentgeni (r). Utilizarea unui amplificator de imagine, reduce această doză la 1/10—1/2. Pentru persoanele experte, timpul de radioscopie necesar pentru a obține o apreciere adecvată a cordului și vaselor este de 1—3 minute. În nici un caz nu se va depăși timpul de radioscopie de 5—10 minute (la 50—70 kilovolți).

Pe de altă parte, un bun film toracic posteroanterior utilizează doar 0,05 r (dar costă mai mult decît o radioscopie).

Acestea sînt rațiunile care au dus la restricții în privința radioscopiei. Acest tip de investigație nu se va face de rutină, ci numai dacă radiografia arată vreo anomalie ce poate fi clarificată prin fluoroscopie. Repetarea radioscopiei la cei mai mulți copii cu boli cardiace se pare că nu este necesară mai des decît o dată la 3—5 ani. Avantajele radioscopiei (față de grafie) sînt următoarele (A. Nadas):

— examen dinamic al cordului ce permite o bună imagine a amplitudinii bătăilor cardiace, a pulsatilității vaselor din hil;

— prin rotația pacientului (în poziția oblică și laterală), se pot evidenția structuri ascunse;

— anumite structuri extracardiace (de exemplu timusul) pot fi separate de silueta cardiacă;

— prin ingestia de bariu se pot evidenția amprentele esofagiene sau ale unor formațiuni vecine, ținînd de cord și de vasele mari;

— în fine radioscopia oferă informații și despre alte organe intratoracice (cinetica diafragmului, curburile coloanei vertebrale etc.).

Dacă nu dispunem de un amplificator de imagine, care reduce doza de iradiere (nu și timpul de examinare), este foarte importantă o perioadă de adaptare la întuneric (lumină roșie) de cel puțin 5 minute. Atît pentru radioscopie, dar mai ales pentru radiografie, trebuie să dispunem de mijloace de contenție speciale, pentru a împiedica mișcările copilului în timpul examenului.

Pentru o corectă interpretare, radiografiile vor fi făcute în poziție verticală, în inspirație profundă, folosind următoarele poziții standard:

— poziția postero-anterioară (P—A),
— poziția laterală (de profil),
— poziția oblic-anterioară-stîngă (OAS),
— poziția oblic-anterioară-dreaptă (OAD).

La nou-născut, este suficientă în majoritatea cazurilor, o singură radiografie efectuată în ortostatism, în proiecția postero-anterioară (P—A).

Tomografia inimii și vaselor mari înregistrează structurile cardio-vasculare într-un singur strat. Se pot face tomografii în strat frontal, sagital, transversal, la adîncimi diferite față de suprafața corpului. Metoda oferă date utile în identificarea și determinarea atriului stîng mărit, în evidențierea unui canal arterial persistent, a unei coarctații de aortă, a vaselor pulmonare din hil sau în diagnosticul calcificărilor intracardiace, îndeosebi la copilul mare.

Radiokimografia evidențiază grafic pulsațiile inimii și vaselor mari, prea rapide pentru a putea fi apreciate radiscopic. De mai mică importanță astăzi, metoda își păstrează valoarea în diferențierea colecțiilor pericardice de unele dilatări cardiace, precum și în aprecierea amplitudinii contracțiilor în cazul hipertrofiilor și dilatărilor cardiace.

Angiocardiografia permite vizualizarea cavităților cardiace și a vaselor după injectarea unei substanțe de contrast radioopace.

3.2.1.2. ANATOMIA RADIOLOGICĂ NORMALĂ A INIMII ȘI VASELOR MARI

Aprecierea poziției și dimensiunilor cavităților cardiace rezultă în mare măsură din analiza siluetei cardiace pe radiografii efectuate în proiecții standard de examinare. Diferențierea cavităților cardiace și a vaselor mari în umbra mediastinală este dificilă datorită suprapunerii organelor mediastinale, opacitatea lor concurînd la formarea unei umbre de densitate uniformă.

Proiecția postero-anterioară (fig. 3.3). Conturul stîng al imaginii cardiovasculare este constituit din trei arcuri. Arcul superior (butonul aortic) devine

vizibil abia după vîrsta de 1 an, este convex și corespunde crosei aortice. Arcul mijlociu, rectiliniu sau ușor convex, corespunde infundibulului și marginii stîngi a arterei pulmonare. La copil, după opinia majorității autorilor, atriul stîng nu participă în mod normal la formarea porțiunii inferioare a acestui arc, așa cum se observă la adult. Arcul inferior descrie o curbă largă, convexă și corespunde conturului ventriculului stîng. La copilul mic, ventri-

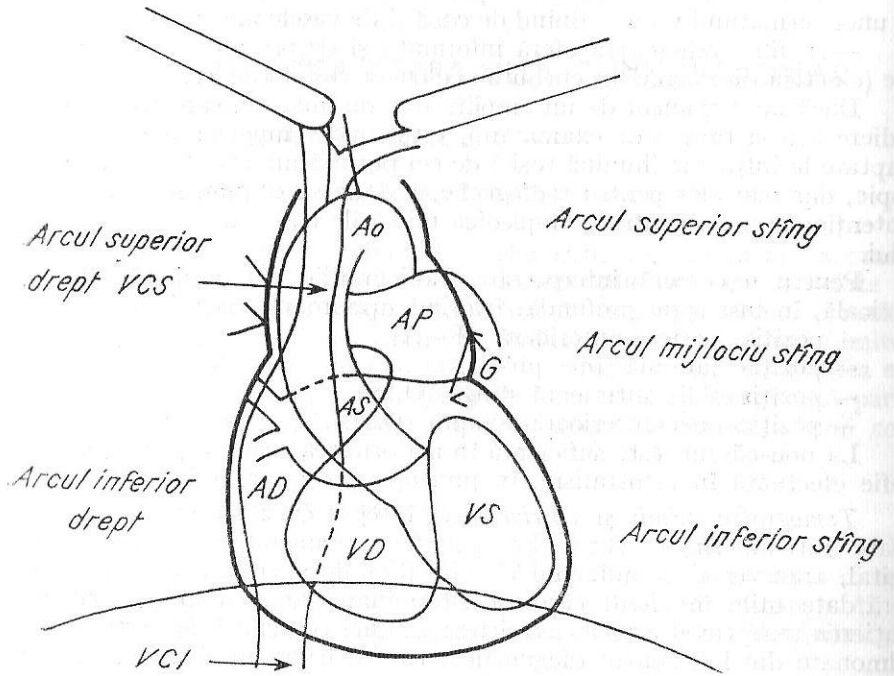


Fig. 3.3. — Proiecția cavităților cardiace și a marilor vase pe silueta cardiacă în proiecția postero-anterioară (după F. Leca Chetochine).

VD — ventricul drept; VS — ventricul stîng; AD — atriu drept; AS — atriu stîng; Ao — aorta; VCI — vena cavă inferioară; VCS — vena cavă superioară; AP — artera pulmonară.

culul drept, avînd o poziție anterioară în raport cu ventriculul stîng, poate contribui la formarea acestui arc. Vîrful cordului se proiectează pe cupola diafragmatică. Unirea arcului inferior stîng cu bolta diafragmei dă naștere unghiului cardiofrenic stîng, acoperit uneori de o umbră triunghiulară de mică intensitate dată de paniculul adipos pericardic sau de ligamentul frenopericardic.

Conturul drept al imaginii cardio-vasculare este format din două arcuri sensibil egale ca lungime. Arcul superior, ușor convex, este format de marginea dreaptă a venei cave superioare și de trunchiul brahiocefalic. Arcul inferior, convex, corespunde conturului lateral al atriului drept. Unirea arcului inferior cu diafragmul drept dă naștere unghiului cardiofrenic drept, în care se poate observa o mică umbră delimitată spre dreapta de o linie verticală și care corespunde porțiunii terminale a venei cave inferioare, înainte de deschiderea ei în atriul drept. Cînd vena cavă inferioară se varsă în atriul stîng (anomalie rară) se observă un hiatus în unghiul cardiofrenic drept (A. Nadas).

Segmentul diafragmatic al imaginii cardiovasculare este datorat conturului ventriculului drept pînă la nivelul vîrfului inimii (situat deasupra diafragmei la sugar, perioadă în care ventriculul drept este în mod normal mai mare). Suprafața cea mai mare a umbrei cardiace este ocupată de ventriculul drept.

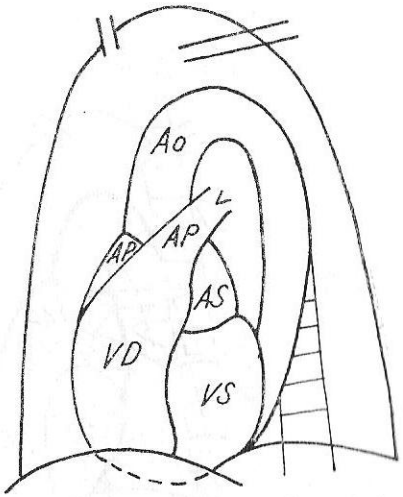


Fig. 3.4. — Proiecția oblic anterioară stîngă

VD — ventricul drept; VS — ventricul stîng; AD — atriu drept; AS — atriu stîng; Ao — aorta; AP — artera pulmonară.

Proiecția oblic-anterioară stîngă (fig. 3.4). Limita anterioară a imaginii cardiovasculare este constituită din două arcuri convexe. Arcul inferior corespunde ventriculului drept continuat fără o demarcație precisă cu atriul drept, iar arcul superior corespunde trunchiului arterei pulmonare și aortei ascendente, continuat cranial cu o opacitate în formă de potcoavă, corespunzînd crosei aortei. Între marginea anterioară a cordului și stern există un spațiu clar, a cărui dispariție traduce creșterea ventriculului drept. Limita posterioară este constituită în porțiunea inferioară de ventriculul stîng, în porțiunea mijlocie de atriul stîng, iar superior se distinge trunchiul arterei pulmonare și bifurcația sa. Între arcul aortic, situat deasupra, și bifurcația arterei pulmonare se constată uneori o zonă clară, numită „fereastra pulmonară", determinată de absența sau hipoplazia arterei pulmonare.

Proiecția oblic-anterioară dreaptă (fig. 3.5). În această proiecție, atriul drept, în porțiunea inferioară și atriul stîng în cea superioară, formează conturul posterior al umbrei cardiovasculare. Limita anterioară este realizată în porțiunea inferioară de ventriculul drept, iar în porțiunea superioară de trunchiul arterei pulmonare și crosa aortei, puțin vizibilă pînă la vîrsta de 3—4 ani.

Proiecția laterală (de profil) (fig. 3.6). Limita anterioară a umbrei cardiovasculare este formată de ventriculul drept, conul și trunchiul arterei pulmonare și peretele anterior al aortei ascendente, iar limita posterioară de ventriculul stîng și atriul stîng.

Examenul esofagului opacifiat cu substanță de contrast completează investigația radiologică a aparatului cardiovascular. După administrarea unei paste baritate sau a altei substanțe de contrast fluide, esofagul apare ca o bandă regulată, fără amprente notabile. În proiecția P—A se notează o discretă incizură cu concavitatea spre stînga situată la nivelul crosei aortei, iar în profil se constată o ușoară curbură care privește fața posterioară a cordului.

Avantajele radiografiei asupra radioscopiei constau în iradierea mai redusă a corpului, precizia mai mare a detaliilor, document permanent (de importanță capitală în urmărirea evoluției unei boli cardiace). Toracele copilului trebuie să fie în contact direct cu filmul și tubul trebuie fixat la

2 m de pacient. În acest mod, deformarea siluetei cardiace este minimă 10%). De regulă, trebuie luate cel puțin 2 poziții (anteroposterior și lateral) și uneori 4 (oblic anterior drept și oblic anterior stîng).

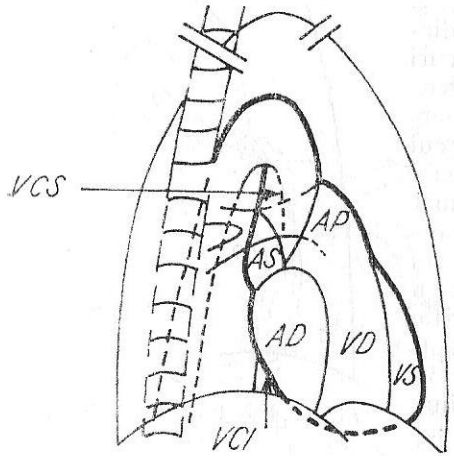


Fig. 3. 5. — Proiecția oblic anterioară dreaptă

VD — ventricul drept; VS — ventricul stîng; AD — atriu drept; AS — atriu stîng; Ao — aorta; AP — artera pulmonară; VCI — vena cavă inferioară; VCS — vena cavă superioară.

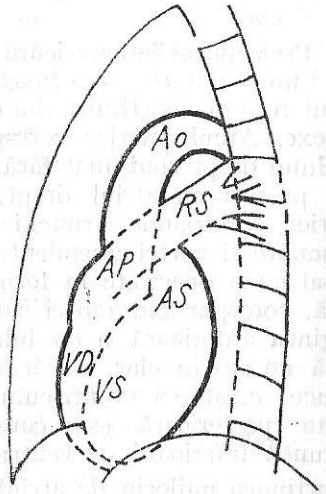


Fig. 3. 6. — Proiecția laterală (de profil)

VD — ventricul drept; VS — ventricul stîng; AS — atriu stîng; AP — artera pulmonară; RS — ramul stîng al arterei pulmonare; Ao — aorta.

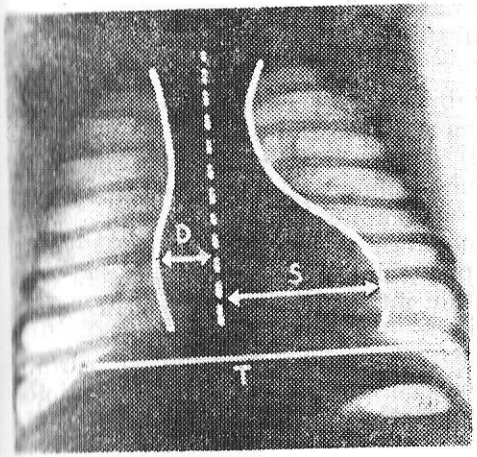
Forma umbrei cardiace variază considerabil la copilul cu cord sănătos în funcție de numeroși factori: vîrstă, tip constituțional, mișcări ale diafragmei, malformații ale scheletului toracic sau ale coloanei vertebrale etc. La nou-născutul la termen, opacitatea cardiacă este în mod obișnuit globuloasă, marginea dreaptă este mai alungită și mai incurbată, butonul aortic este rareori vizibil, iar marile vase sînt greu de diferențiat. În lunile următoare, cordul începe să coboare în torace, iar axa longitudinală la nou-născut devine oblică în sensul acelor de ceasornic. Această siluetă cardiacă scurtă și lată, caracteristică perioadei de nou-născut și de sugar este determinată de timusul relativ mare și de poziția înaltă a diafragmei, ascensionată de ficat și de conținutul crescut de gaze din stomac, intestin și colon.

Constituția somatică influențează semnificativ imaginea radiologică cardiovasculară și prin repercusiunile sale asupra conformației diametrelor toracice și poziției diafragmei. La copiii longilini, cu torace alungit și îngust, cu poziție diafragmatică joasă, umbra cardiacă este lungă și îngustă, iar segmentele siluetei cardiace sînt greu de definit. La cei brevilini, cu diametru toracic vertical mai scurt în raport cu diametrul transversal și cu diafragmul ridicat, umbra cardiacă este scurtă și lată, iar arcurile marginale ale cavităților cardiace sînt mai distincte.

La toate vîrstele, dimensiunile și forma inimii sînt modificate de mișcările respiratorii prin ridicările și coborîrile diafragmei, puternic legată de

pericard, luînd un aspect globulos în expirație, alungit și verticalizat în inspirație.

Modificări importante ale formei și dimensiunilor umbrei cardiace pot produce prin suprapunere hipertrofia timică, adenopatiile mediastinale tumorale sau netumorale, chisturile mediastinale etc. La identificarea timusului contribuie faptul că marginile sale inferioare se mișcă în sus și în jos, o dată cu mișcările respiratorii (A. Nadas).



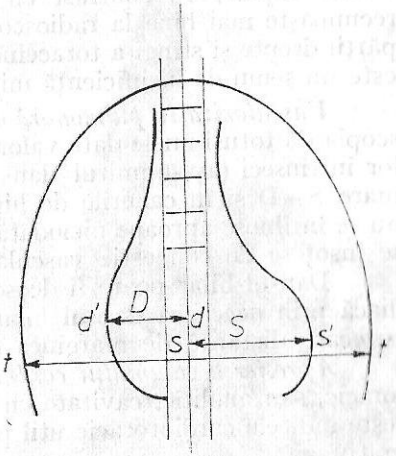


Fig. 3. 7. — Indicele cardio-toracic (clișeul de față în inspirație). $I = \frac{dd'+ss'}{tt'}$

Dimensiunile cordului normal. Mai multe metode radiologice au fost propuse pentru determinarea dimensiunilor normale ale inimii în vederea diferențierii cordului normal de cordul dilatat. Dintre acestea, valoare practică orientativă are indicele cardiotoracic. Acest indice rezultă din raportul dintre diametrul transvers al inimii și diametrul transvers al toracelui tangent la diafragmă în inspirație (fig. 3.7).

Valoarea normală a indicelui cardiotoracic la nou-născut este 0,55. Crește pînă la 0,58 în primele 2 luni, pentru a scădea progresiv pînă la 0,53 la sfîrșitul primului an de viață. Se consideră aria cardiacă mărită, cînd indicele cardiotoracic este mai mare de 0,60 pînă la 2 luni, mai mare de 0,55 de la 2 luni la 2 ani, mai mare de 0,50 de la 2 la 12 ani, mai mare de 0,45 dincolo de 12 ani (Cl. Dupuis și colab.).

3.2.1.3. CRITERII RADIOLOGICE ALE CORDULUI PATOLOGIC

Tulburările hemodinamice determinate de un proces patologic cardiac sau extracardiac pot produce fie hipertrofia cavităților cardiace (îngroșarea pereților), fie dilatarea lor (creșterea volumului cavităților). Distincția radiologică între modificările date de hipertrofie și dilatare este dificilă și doar contextul clinic, ajutat de alte investigații, permit evaluarea exactă a substratului măririi cardiace.

Prin examen radioscopic al cordului (fluoroscopie) pot fi recunoscute mai multe tulburări.

Pulsațiile cardiace pot fi hiperactive în anemie, tireotoxicoză, *shunt*-uri mari S—D, insuficiență aortică sau mitrală. Pulsații cardiace anormal de reduse se întîlnesc în insuficiența cardiacă, boli miocardice, revărsat pericardic sau constricție pericardică. Bradicardia de 50/minut (sau mai puțin) indică un bloc complet al cordului și se recunoaște ușor la ecran prin pulsațiile atriale relativ rapide, în contrast cu pulsațiile ventriculare rare. Dextrocardia se recunoaște mai bine la radioscopie (pe radiografie pot fi greșeli în marcarea părții drepte și stîngi a toracelui). Atriul stîng mărit și cu pulsații paradoxale este un semn de insuficiență mitrală.

Vascularizația pulmonară este mai bine apreciată pe radiografie. Radioscopia dă totuși unele date valoroase, cum ar fi prezența sau absența pulsațiilor intrinseci (așa-numitul dans arterial), care se întîlnește în MCC cu *shunt* mare S—D și în cazurile de hipertensiune pulmonară. Aceste pulsații hilare nu se întîlnesc aproape niciodată în bolile dobîndite de cord (nici cînd acestea se însoțesc de congestie vasculară pulmonară).

Dansul hilar poate fi deosebit de pulsațiile transmise de la silueta cardiacă prin aceea că dansul hilar (pulsațiile intrinseci) sînt concentrice și la oarecare distanță de marginea cordului.

Aprecierea volumului cordului se poate face global prin indicele cardiotoracic, sau analitic, cavitate cu cavitate. Pentru aprecierea globală se folosește indicele cardiotoracic util prin simplicitatea sa, deși cu caracter aproximativ.

În ce privește **studiul analitic al măririi fiecărei cavități în parte,** el prezintă avantaje, dar și anumite limite: de exemplu, dilatarea unei cavități e mai bine vizibilă decît hipertrofia parietală (mai ales de tip concentric); în ultimul caz electrocardiograma și echocardiograma sînt mai utile pentru diagnostic.

A. Ventriculul stîng. Creșterea ventriculului stîng este evidențiată în proiecția P—A prin deplasarea în jos (uneori sub nivelul diafragmei) și spre stînga a vîrfului inimii, alungirea și accentuarea gradului de bombare a arcului inferior stîng și adîncirea conturului stîng al inimii. Indicele cardiotoracic crește pe seama creșterii segmentului stîng al diametrului transvers al inimii.

Miocardul ventricular se poate îngroșa uneori doar pe seama camerei de expulsie (hipertrofie concentrică izolată), fără creșterea diametrului transvers (indice cardiotoracic normal sau puțin crescut). Hipertrofia ventriculară stîngă antrenează rotația anterioară a cordului, butonul aortic devine mai evident, arcul mijlociu capătă un aspect rectiliniu sau concav prin ștergerea infundibulului arterei pulmonare, bombarea arcului inferior este mai accentuată, iar vîrful inimii este proiectat în jos și la stînga.

Semnele măririi ventriculului stîng apar cel mai precoce și mai evident în proiecția OAS. Arcul inferior (ventricular) bombează în spațiul retrocardiac, suprapunîndu-se într-o măsură mai mică sau mai mare peste coloană. De profil, ventriculul stîng se proiectează în jos și înapoi, iar relațile cu vena cavă inferioară se modifică.

B. Ventriculul drept. În proiecția P—A, creșterea volumului ventriculului drept este sugerată de creșterea diametrului transvers, accentuarea

arcului inferior drept, alungirea segmentului diafragmatic, ascensionarea și împingerea către stînga a vîrfului cordului.

În OAS, convexitatea marginii antero-inferioare a inimii crește iar spațiul precardiac (retrosternal) este micșorat în dreptul acestei bombări. Cînd hipertrofia V.D. este izolată, volumul cardiac e puțin modificat.

C. *Atriul stîng.* Dilatarea atriului stîng se traduce în proiecția P—A prin bombarea părții inferioare a arcului mijlociu stîng, imediat sub trunchiul arterei pulmonare, coborîrea punctului G (dînd impresia de micșorare a arcului ventricular stîng), imagine de dublu contur prin suprapunerea pe marginea dreaptă a inimii. În dilatările extreme ale atriului stîng, acesta poate ajunge să formeze conturul extern drept al inimii.

Mărirea atriului stîng se poate observa cel mai precoce și cel mai bine în OAD. În această incidență atriul stîng bombează în porțiunea mijlocie a conturului cardiac posterior. După ingerarea unei cantități minime de substanță de contrast, esofagul va prezenta o amprentă în dreptul atriului stîng, sau va fi împins de către acesta înapoi și către dreapta (fig. 3.8). În proiecția de profil se obține o imagine asemănătoare cu cea din OAD.

Un alt semn de dilatare a atriului stîng este împingerea posterioară a bronșiei principale stîngi.

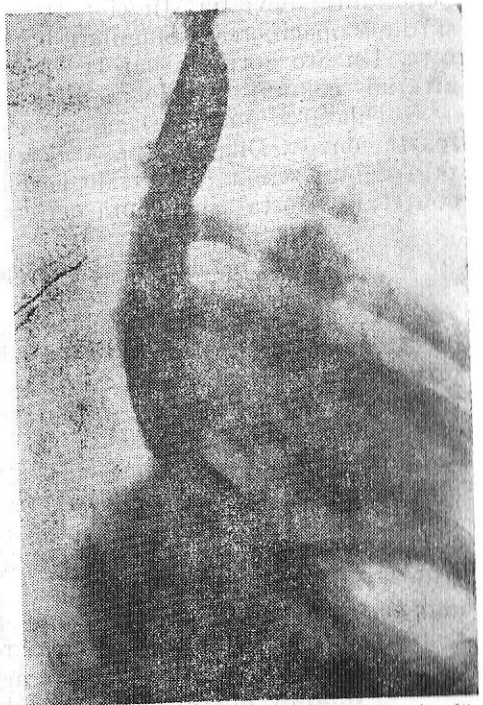


Fig. 3.8. — A.P., 14 ani. Stenoză mitrală. Esofagogramă. Proiecția OAD evidențiază dilatarea importantă a AS.

D. *Atriul drept.* Este cavitatea cel mai greu de afirmat a fi anormală și erorile în plus sau în minus în aprecierea ei sînt frecvente.. În proiecția P—A se constată creșterea convexității își lungimii arcului inferior drept, precum și deschiderea unghiului cardio-frenic drept. În proiecția OAS, convexitatea porțiunii superioare a marginii anterioare drepte a cordului acoperă unghiul format de aortă și ventriculul drept.

E. *Trunchiul arterei pulmonare.* În proiecția P—A, dilatarea trunchiului arterei pulmonare realizează bombarea arcului mijlociu stîng. În funcție de gradul de dilatare a arterei pulmonare, această bombare poate fi:

— mică, determinînd un aspect rectiliniu al arcului mijlociu;

— mijlocie, corespunzînd unui aspect ușor convex;

— mare, cu o convexitate foarte exprimată, aproape hemisferică a acestui arc. Dilatarea triunghiului arterei pulmonare se întîlnește în *shunt*-utrile S—D, hipertensiunea arterială pulmonară, insuficiență valvulară pulmonară.

Atrezia sau hipoplazia arterei pulmonare întîlnită în numeroase cardiopatii congenitale determină în mod obișnuit aspectul concav caracteristic al arcului mijlociu stîng și transparența crescută a cîmpurilor pulmonare.

F. *Aorta* poate prezenta anomalii de calibru și de situație. Crosa aortică și aorta toracică descendentă, situate la dreapta traheei și coloanei, se pot recunoaște după 3 elemente pe un clișeu ce a folosit raze suficient de penetrante: deviația stîngă a traheei toracice, linie paravertebrală dreaptă și (după opacifierea esofagului), o amprentă aortică la dreapta coloanei baritate. Un arc aortic situat la dreapta se întîlnește în cîteva MCC (trunchi arterial comun, tetralogia Fallot).

Dilatarea aortei ascendente se va evoca în caz de arc superior drept foarte convex. Dilatarea poate fi post-stenotică (în stenoza aortică orificială), prin debit crescut (în tetralogia Fallot) sau prin insuficiență valvulară. În coarctație, aorta ascendentă e frecvent dilatată și pulsatilă.

3.2.1.3.1. Tulburări de ventilație secundare cardiopatiilor

Acestea se văd mai ales la sugar din cauza dimensiunilor mici ale căilor aeriene (5 mm diametru, în medie, pentru bronșiile principale în cursul primului an de viață), din cauza rezistenței reduse pe care o opun inelele traheale la această vîrstă și din cauza marii mobilități a cordului și mediastinului.

Dilatarea arterei pulmonare și a ramurilor sale precum și dilatarea cordului stîng pot fi la originea compresiilor bronșice, care pot realiza atelectazie, hipoventilație sau emfizem obstructiv. Dilatarea arterei pulmonare și a ramurilor sale în *shunt*-urile S—D importante comprimă bronșia principală stîngă (hipoventilație a plămînului stîng, atelectazie a lobului inferior stîng, mai rar emfizem al lobului superior stîng). Alteori compresia e mai periferică: ramura inferioară a arterei pulmonare drepte comprimă bronșia lobară medie, putînd duce la emfizem al lobului mediu.

O dilatare importantă a cordului stîng poate produce tulburări de ventilație ale pulmonului stîng, mai ales ale lobului inferior. Dilatarea atriului stîng, provoacă o distorsiune bronșică, cu împingerea în sus și înapoi a bronșiei principale stîngi. Rezultatul este o atelectazie a pulmonului stîng (rar), mai frecvent împingerea spre înapoi a pulmonului stîng prin cardiomegalie dezorientează marea scizură, care devine vizibilă pe clișeul de față: „linia lui Davis".

3.2.1.3.2. Aspectul cîmpurilor pulmonare

Cîmpurile pulmonare pot fi împărțite convențional în 3 sectoare verticale: hilul, treimea medie și treimea externă („mantaua" pulmonară).

Normal, desenul vascular se observă bine în ambele hiluri (mai bine în hilul drept decît în cel stîng, care e acoperit de imaginea cordului, în poziția antero-posterioară). Elementele vasculare din desenul hilar sînt structurile arterelor pulmonare și ale venelor pulmonare. Arterele și venele pulmonare principale, care converg spre cord pot fi văzute longitudinal: conturul arterelor este mai net și arterele sînt situate mai anterior; conturul venelor e mai șters (încețoșat) și e situat mai posterior.

Vasele de calibru apreciabil se văd rareori în treimea medie a cîmpurilor pulmonare și niciodată în treimea externă. Prezența unor asemenea vase indică congestie vasculară pulmonară.

Congestia este activă dacă vasele dilatate au limite clare, bine definite; congestia pasivă (edemul pulmonar) se caracterizează prin limite vasculare imprecise, prin voalarea cîmpurilor pulmonare. Diagnosticul diferențial între congestia pasivă și infecția pulmonară e adesea dificil: congestia pasivă se vede mai bine în hil și în treimea medie a plămînilor și este uniform distribuită bilateral.

Congestia pasivă (de exemplu în stenoza mitrală) este mai marcată în cîmpurile inferioare, supradiafragmatice și se însoțește de claritate relativă și hiperacrație a jumătății superioare a cîmpurilor pulmonare. Tot în congestia venoasă pulmonară se pot vedea liniile Kerley-Fleischner, orizontale, care reprezintă limfatice congestionate împreună cu distensia spațiilor interlobulare (A. Nadas).

Infecțiile pulmonare sînt distribuite ca opacități bine circumscrise și se pot întîlni în treimea medie și externă a cîmpurilor pulmonare, neavînd predilecție pentru hiluri.

O altă chestiune a vascularizației pulmonare o reprezintă vascularizația prin colaterale. De unde vin vasele pulmonare? Dacă ele își au originea în arterele pulmonare principale (dreapta și stînga), atunci aceste vase principale trebuie să fie vizibile în hil, diametrul lor scăzînd dinspre hil spre treimea externă a cîmpului pulmonar. Dacă, însă, vasele pulmonare vin din colaterale bronșice (ca în atrezia pulmonară sau atrezia tricuspidei), vasele nu își au originea într-o opacitate vasculară hilară în formă de virgulă, și distribuția lor în cîmpurile pulmonare e uniformă sub forma unei rețele. Cîmpurile pulmonare reprezintă o oglindă exactă a vascularizației arteriale și venoase pulmonare, responsabilă pentru aproximativ 90% din densitatea radiologică a plămînilor. Există o strînsă interdependență între modificările cardiace și cele pulmonare, modificările cardiace precedînd în general pe cele pulmonare. Modificările pulmonare interesează hilurile, desenul și transparența pulmonară, fiind totdeauna asociate între ele.

Întrucît arterele și venele pulmonare sînt responsabile de 90% din densitatea radiologică a pulmonului normal studiul vascularizației pulmonare e foarte important.

Schematic se pot distinge mai multe tipuri de vascularizație pulmonară patologică:

- hipervascularizație activă (cu sau fără hipertensiune arterială pulmonară);
- hipervascularizație pulmonară pasivă prin stînjenirea întoarcerii venoase pulmonare;
- hipovascularizație pulmonară (izolată sau însoțită de o circulație colaterală sistemică de suplecre);
- repartiție inegală a vascularizației în cei doi pulmoni.

A. Hiper vascularizația pulmonară „activă" traduce creșterea debitului sanguin în pulmon (*shunt* S—D) cu sau fără creșterea presiunilor pulmonare. Dilatarea vaselor vîrfurilor pulmonare pe un clișeu luat în ortostatism constituie un semn fidel și precoce de creștere moderată a debitului vascular pulmonar. Calibrul vaselor vîrfurilor devine identic

cu acela al vaselor bazelor („utilizarea patului vascular de rezervă al vîrfurilor"). Dacă *shunt*-ul S—D e mai important, hipervascularizația pulmonară se accentuează în mod difuz; arterele și venele sînt dilatate în vecinătatea hilurilor, dar și la periferie, unde devin vizibile mai departe decît în mod normal, adică și în treimea externă a cîmpurilor pulmonare. Această hipervascularizație se însoțește de hiperpulsatilitate hilară. Semnele se văd mai bine la dreapta (la stînga sînt acoperite de cord).

Cînd rezistențele vasculare pulmonare cresc (hipertensiune arterială pulmonară obstructivă) aspectul vascularizației pulmonare se schimbă: hilurile rămîn dilatate și hiperpulsatile, în contrast cu periferia pulmonară care devine hipovascularizată. Ca exemplu de situație în care se întîlnește hiperclaritatea cîmpurilor pulmonare periferice în contrast cu încărcarea hilurilor poate servi sindromul Eisenmenger. În aceste cazuri, la angiografie vasele apar ca niște ramuri de pom „tunse".

False aspecte de hipervascularizație pulmonară se pot datora unor erori de tehnică: regim de raze cu penetranță redusă sau radiografii ce nu sînt realizate în inspirație profundă.

B. *Hipervascularizația pulmonară „pasivă"* este secundară piedicilor din calea întoarcerii venoase pulmonare sau creșterii presiunii venoase pulmonare prin obstacol la scurgerea spre cordul stîng și aortă sau prin insuficiență ventriculară stîngă.

Cînd creșterea presiunii venoase pulmonare e moderată, calibrul vaselor pulmonare crește întîi în regiunea vîrfurilor. Cînd presiunea venoasă crește și mai mult (> 20 mmHg) venele vîrfurilor sînt dilatate și apar semne de edem interstițial în restul pulmonului: vase cu contur „flu", accentuarea desenului reticulo-micronodular cu scăderea difuză a transparenței pulmonare, vizibilitatea anormală a scizurilor, liniile B ale lui Kerley, mic revărsat pleural.

Cînd presiunea crește la 30 mmHg, apar opacități parenchimatoase confluente, cu predominanță parahilară (estompează conturul cordului) ce traduc un edem pulmonar.

Cînd jena circulatorie e foarte marcată, edemul alveolar și interstițial devin marcate (aspect în aripi de fluture cu maximum perihilar sau la nounăscut —„plămîn înecțoșat").

C. *Hipovascularizația pulmonară.* Transparența pulmonară crescută însoțește afecțiunile cardiace care se asociază cu scăderea volumului sanguin din mica circulație. Scăderea volumului sanguin survine în stenoza arterei pulmonare, stenoza tricuspidei, boala Ebstein, hipoplazia sau aplazia arterei pulmonare drepte sau stîngi, stenoza arterelor pulmonare periferice. Radiologic se observă pe fondul transparenței crescute a cîmpurilor pulmonare, un desen pulmonar foarte fin, format din artere pulmonare subțiri. Hilurile sînt de asemenea foarte mici, ramurile principale hilare avînd un calibru foarte redus. Vizibilitatea desenului pulmonar scade de la hil spre periferie și uneori este atît de redus încît creează impresia că nici nu există desen pulmonar.

Uneori există o circulație de supleere, prin canalul arterial și prin vase sistemice de origine aortică (vase bronșice, vase din arterele subclavii sau din aorta abdominală). Această circulație de supleere e cu atît mai dezvoltată cu cît hipoplazia căii pulmonare e mai severă și se caracterizează prin imagini

reticulate în regiunile suprahilare, perihilare și supradiafragmatice. Aceste vase nu se îndreaptă spre hil, ca vasele pulmonare normale.

Diagnosticul de hipovascularizație pulmonară poate fi pus în mod eronat, în caz de radiografii cu regim de raze prea dur. S-a propus următorul criteriu obiectiv pentru diagnosticul de hipovascularizație pulmonară: scăderea sub normal a raportului între diametrul ramurei descendente a arterei pulmonare drepte la originea sa și diametrul traheei deasupra amprentei aortice (raportul normal este în jur de 1).

D. *Anomalii de repartiție a vascularizației pulmonare.* În mod obișnuit, vascularizația pulmonară este identică în cele două cîmpuri pulmonare. În anumite cazuri de persistența canalului arterial poate exista o hipoperfuzie a pulmonului stîng care apare mai clar în raport cu plămînul drept. Distribuție inegală a vascularizației pulmonare se mai întîlnește în atrezia arterei pulmonare principale drepte sau stîngi.

Examenul radiologic trebuie să precizeze de asemenea existența deformațiilor toracice și vertebrale (cifoscolioza, înfundarea sternului), responsabile pentru unele modificări ale siluetei cardiace, iar constatarea unor eroziuni pe marginea inferioară a coastelor 3—6 evocă diagnosticul de coarctație de aortă.

Anomaliile scheletului toracic pot fi secundare cardiopatiilor sau anomaliilor de însoțire (în cadrul unor sindroame: de exemplu sindromul Holt-Oram, Turner, Noonan).

În încheiere trebuie subliniat faptul că înțelegerea și interpretarea riguroasă a imaginii radiologice cardio-pulmonare nu este posibilă fără integrarea ei în contextul clinic și al rezultatelor furnizate de alte investigații.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. COOLEY R.N., SCHREIBER M.N. — Radiology of the Heart and Great Vessels; 3-rd ed Williams and Wilkins — 1978.
2. DUPUIS CLAUDE, KACHANER, J. MANUEL QUERO-JIMENEZ, CLAUDE PERNOT, CHRISTIAN REY — Cardiologie pédiatrique, Flammarion, Paris, 1981.
3. HOEFFEL J.C., SOURIEAU J.F. — Séméiologie radiologique de la silhouette cardiaque dans les cardiopathies congénitales, *Méd. int.*, 1970, 87, 3 p. 359—372.
4. NADAS A.S. — Pediatric cardiology, W.B. Saunders Company Philadelphia, 3-rd edition, 1972.
5. Vlaicu R., Dudea C. — Propedeutica bolilor cardiovasculare, Ed. Medicală, București 1976, p. 151—188.

3.2.2. EXAMENUL ELECTROCARDIOGRAFIC

MIRCEA MAIORESCU, NICOLAE SERAFIM

3.2.2.1. ELECTROCARDIOGRAMA NORMALĂ LA SUGAR ȘI COPIL

Traseul electrocardiografic la copilul și sugarul normal prezintă o serie de elemente caracteristice care îl deosebesc de aspectul normal de la adult. Diferența este cu atît mai evidentă cu cît copilul este mai mic, aceasta explicîndu-se prin caracteristicile anatomofiziologice de dezvoltare ale aparatului cardiovascular din perioada fetală, la naștere și apoi în perioada copilăriei. Vîrsta la care electrocardiograma copilului se apropie de cea a adultului este 15—16 ani.

Dificultatea interpretării ECG în pediatrie ține în esență de variabilitatea criteriilor de normalitate în funcție de vîrstă.

Circulația fetală determină dezvoltarea sensibil egală a celor 2 ventriculi datorită funcționalității în același regim de presiune (presiunea sistemică este egală cu cea pulmonară, în jur de 80 mmHg). Presiunea crescută în artera pulmonară și ventriculul drept este determinată de necesitatea împingerii sîngelui în aortă prin canalul arterial din artera pulmonară și de rezistența crescută a arteriolelor pulmonare. Din această cauză, la naștere pereții celor 2 ventriculi sînt sensibil egali, iar raportul greutății VD/VS este de 1,3/1, în contrast cu adultul unde acest raport este 1/2,6. Prin aceasta se explică preponderența ventriculară dreaptă, prezentă la naștere.

La naștere, o dată cu primele mișcări respiratorii, se produc modificări hemodinamice importante generate de scăderea rezistențelor pulmonare și creșterea debitului pulmonar. Modificările hemodinamice menționate duc la scăderea presiunii în cavitățile drepte ale inimii. Diferența de presiune realizată determină închiderea, la început funcțională, apoi în timp, anatomică a orificiului Botal și a canalului arterial. Aceste schimbări se evidențiază prin modificările repolarizării ventriculare la nivelul conducerilor precordiale drepte. La aceste adaptări hemodinamice se asociază și posibilele perturbări biologice (acidoză, hipoxie) din această perioadă de viață, care de asemenea pot modifica traseul electric.

Diminuarea progresivă a hipertrofiei fiziologice a musculaturii medii arteriolelor pulmonare, asociată modificărilor hemodinamice de la naștere, duc la scăderea progresivă a presiunii in ventriculul drept. Astfel, la vîrsta de 2 săptămîni presiunea în artera pulmonară este în jur de 60 mmHg, scade apoi către perioada de copil mare la 30 mmHg, egală cu cea de la adult. Presiunea sistemică crește progresiv o dată cu dezvoltarea copilului de la 80 mmHg la 120 mmHg. Aceste modificări se repercută asupra vectorilor de depolarizare ventriculară, care își vor modifica direcțiile și amplitudinile, trecîndu-se de la aspectul de preponderență ventriculară dreaptă din perioada de nou-născut și sugar la preponderență ventriculară stîngă de la copilul mare și adult.

Dezvoltarea staturo-ponderală are și ea influențe asupra ventriculilor. Durata vectorilor de depolarizare este mai mică la naștere și crește progresiv o dată cu vîrsta, fenomen explicat prin variațiile de volum ale masei miocardice. Amplitudinea este relativ mai mare datorită posibilității electrozilor de a explora inima mai din apropiere, printr-un torace subțire ca și prin faptul că volumul mai mic de sînge din cavitățile cardiace nu mai scurtcircuitează diferențele de potențial născute în peretele ventricular. Poziția diafragmului mai ridicată și dezvoltarea cutiei toracice fac ca inima să fie în poziție orizontală și în dextrorotație în jurul auxului longitudinal bază-vîrf, apărînd pe electrocardiogramă unda Q poziționlă (durata nu depășește 0,02 sec. și este mai mică de 25% din unda R ce o întovărășește) în conducerile D_1, D_2, V_5, V_6 și rS în D_3, aVF, V_1, V_2.

Modificările anatomice survin mai lent decît modificările înregistrărilor electrocardiografice. Lucrările lui Keen au arătat că cele mai rapide schimbări apar în prima lună de viață, pentru ca apoi modificările să survină mai lent pînă la vîrsta de 6 luni, cînd începe să se realizeze o echilibrare între cei 2 ventriculi și apoi să treacă către preponderența ventriculară stîngă de la copilul mare și adult.

Precauțiile tehnice, care trebuie luate la copil, pentru a obține un traseu interpretabil în condiții bune, sînt dictate de absența cooperării copilului de vîrstă mică.

Este deci indispensabil să încercăm să liniștim copilul atrăgîndu-i atenția cu o jucărie, un biberon sau lăsîndu-l (în timpul înregistrării) în brațele mamei. Dacă nu putem obține imobilizarea, lăsăm electrozii pe loc și așteptăm să adoarmă copilul.

Se întrebuințează un aparat cu înregistrare directă, pentru a putea controla extemporaneu calitatea înregistrării și electrozi cu diametru mic, care se aplică ușor, fără să provoace agitația copilului.

La sugari, este uneori important să înregistrăm nu numai precordialele stîngi, de la V_1 la V_6 (din ele V_3 poate lipsi) ci și V_{2R} (xifoid), V_{3R} și V_{4R}.

Constantele de înregistrare care trebuie să figureze la începutul traseului sînt: voltajul, viteza de înregistrare și derivațiile.

Voltajul este verificat prin introducerea în aparat a unui curent de 1 milivolt. Acesta produce o deplasare verticală a spotului cu 10 mm, adică de 10 pătrățele mici. Uneori la înregistrarea precordialelor este necesar să reducem această constantă la jumătate (1mV = 5 mm), pentru că altfel complexele ventriculare ar ieși din limitele hîrtiei.

Viteza de desfășurare a hîrtiei este de obicei de 25 mm pe secundă (spotul se deplasează orizontal 25 mm într-o secundă). Un milimetru orizontal al hîrtiei (un pătrățel) corespunde cu 1/25 = 0,04 secunde.

Cînd ritmul cardiac este foarte rapid și complexele se telescopează, avem interesul să derulăm hîrtia la o viteză mai mare (50 mm/secundă). În acest caz un milimetru orizontal al hîrtiei (un pătrățel) corespunde cu 0,02 secunde.

Derivațiile. ECG este sistematic înregistrată în 12 derivații: 6 derivații în plan frontal (D_1, D_2, D_3, aVR, aVL, aVF și 6 derivații în plan orizontal

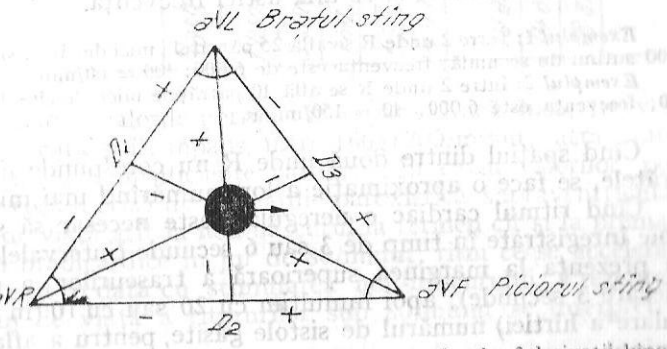


Fig. 3.9. — Triunghiul Einthoven: cele 3 laturi ale sale corespund celor 3 derivații bipolare ale planului frontal (D_1, D_2, D_3); cele 3 bisectoare corespund celor 3 derivații unipolare ale membrelor (VR, VL, VF).

(V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6). Uneori se înregistrează derivații suplimentare (V_{3R}, V_{4R}, simetrice cu V_3 și V_4 în raport cu sternul, V_7, V_8, V_9 pentru a studia porțiunea bazală a VS).

Derivațiile în plan frontal se obțin cu 3 electrozi fixați pe brațul drept, brațul stîng, gamba stîngă (fig. 3.9).

Derivațiile D_1, D_2, D_3 sînt bipolare, legînd respectiv brațul drept cu brațul stîng (D_1), brațul drept cu gamba stîngă (D_2) și brațul stîng cu gamba stîngă (D_3).

VR, VL și VF sînt derivații unipolare (Wilson) realizate respectiv de la brațul drept (VR), de la brațul stîng (VL) și de la gamba stîngă (VF). Prin metoda Wilson-Goldberger se obțin circuite cu o amplitudine crescută. Nomenclatura în această ultimă metodă este aVR, aVF (în care „a" simbolizează conducerea „amplificată").

Importanța ECG este esențială pentru recunoașterea tulburărilor de ritm și de conducere, ca și pentru aprecierea hipertrofiei cavităților cardiace; spre deosebire de situația de la adult, importanța înregistrării activității electrice a cordului este redusă în tulburările de irigație coronariană, din cauza rarității lor la copil.

Analiza ECG trebuie să se facă în mod sistematic, după un plan riguros, pentru a evita să ne scape o anomalie nerecunoscută.

A. *Aprecierea ritmului.* Ritmul sinusal, normal (determinat de nodul sinusal sau nodul Keith și Flack, situat în peretele AD, aproape de vena cavă superioară) se recunoaște după succesiunea regulată de complexe P, complexe rapide QRS și de unde T, care corespund respectiv la depolarizarea atriilor, ventriculilor și la repolarizarea ventriculilor.

Orice neregularitate în constanța reproducerii complexelor PQRST este anormală și constituie o tulburare de ritm sau de conducere.

B. *Calculul frecvenței* se poate face socotind numărul de pătrățele mici ce separă două unde R și împărțind apoi 60 secunde la numărul sutimilor de secunde adunate între cele 2 unde R.

Pentru a nu mai opera cu virgule (sutimi de secundă) se împarte 6 000 (sutimile de secundă ce se află într-un minut) la numărul sutimilor de secundă dintre 2 culmi cardiace și se află astfel frecvența.

Exemplul 1: Între 2 unde R se află 25 pătrățele mici de cîte 4 sutimi de secundă (0,04) = = 100 sutimi de secundă; frecvența este de 6 000: 100 = 60/min

Exemplul 2: între 2 unde R se află 10 pătrățele mici de cîte 4 sutimi secundă (0,04) = = 40; frecvența este 6 000: 40 = 150/minut

Cînd spațiul dintre două unde R nu corespunde unui număr exact de pătrățele, se face o aproximație a lor (numărînd mai multe sistole electrice).

Cînd ritmul cardiac e neregulat, este necesar să socotim numărul de sistole înregistrate în timp de 3 sau 6 secunde (intervalele ușor de identificat prin prezența la marginea superioară a traseurilor a unor repere grafice la fiecare 3 secunde); apoi înmulțim cu 20 sau cu 10 (în funcție de viteza de derulare a hîrtiei) numărul de sistole găsite, pentru a afla frecvența cardiacă pe minut.

În perioada copilăriei (la prematuri în 8% din cazuri) se semnalează prezența unei aritmii respiratorii, cu creșterea ritmului în timpul inspirației, datorită scăderii rezistenței și presiunii relative în artera pulmonară.

La prematuri și nou-născuți, în afara unor malformații cardiace congenitale se poate nota prezența de accese tranzitorii de bradicardie cu scăpări nodale și chiar realizarea unui bloc sinoatrial de primul grad. Aceste modificări dispar odată cu trecerea perioadei de nou-născut și se consideră că se produc printr-o întîrziere a dezvoltării antagoniste simpatice.

Ritmul cardiac mediu crește progresiv de la sfîrșitul primei săptămîni pînă la a 3-a lună, pentru a descrește apoi pînă la 16 ani. În perioada de nou-născut și sugar valorile limită se pot înscrie între 80 și 180/minut, cu valori medii între 130 și 140/minut. În această perioadă se pot descrie frecvențe ridicate de 200—210/minut în timpul alimentației ca și în perioadele

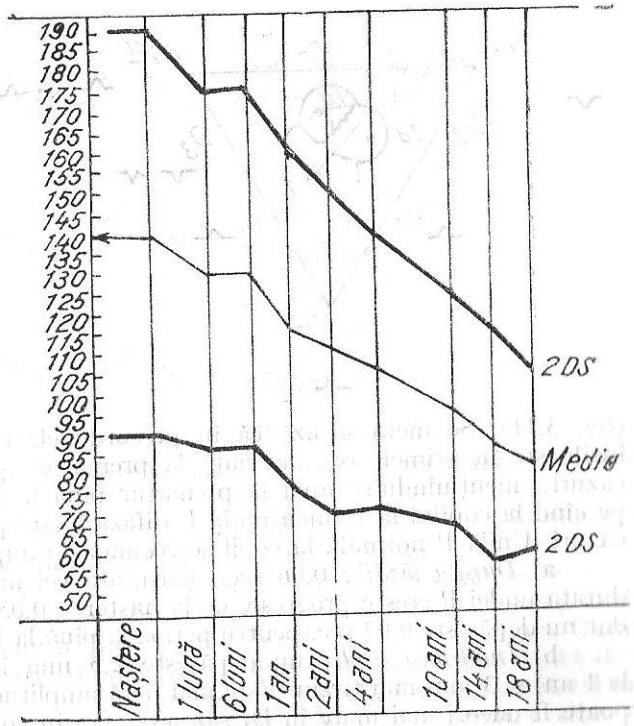


Fig. 3.10. — Frecvența pulsului în funcție de vîrstă (după Davenport — 1967).

de agitație, dar care revin la valorile normale în repaus. Dacă însă, frecvența cardiacă se menține ridicată și în repaus, între 160 și 200/minut, atrage atenția asupra posibilității unei insuficiențe cardiace. În cazul valorilor peste 210/minut se poate invoca o criză de tahicardie paroxistică supraventriculară. În prima săptămînă de viață atît la nou-născutul la termen cît și la prematur se pot întîlni ritmuri bradicardice în jur de 80/minut, ritm ce se accelerează însă la peste 100/minut o dată cu stimularea nou-născutului. Prezența în perioada primului an de viață a ritmurilor sub 80/minut se interpretează ca patalogice.

Valorile medii ale ritmului cardiac se înscriu în jur de 120—130/minut între 1—3 ani; de 100—115/minut între 3—5 ani; de 100/minut între 6—9 ani; de 90/minut între 10—12 ani și de 75—85 între 13 și 16 ani (fig. 3.10).

C. *Caracterele undei P (auriculogramă)*: amplitudine, durată, ax mediu.

Unda P e primul complex ECG și traduce depolarizarea celor două atrii, (undele T ale repolarizării atriale se află în cuprinsul complexului QRS).

Vectorul de depolarizare se naște în partea postero-superioară a atriului drept și cuprinde după 0,03 sec. și atriul stîng. Vectorul rezultant al celor doi

vectori atriali, se orientează de sus în jos și de la dreapta spre stînga, înscriindu-se pe electrocardiograma în plan frontal sub forma unei unde P pozitive cu excepția conducerii aVR unde va fi negativă iar în conducerile D_3 și aVL va fi variabilă (pozitivă, negativă sau difazică). În plan orizontal unda P este pozitivă sau difazică (+ —) în V_1 și pozitivă în conducerile precordiale stîngi

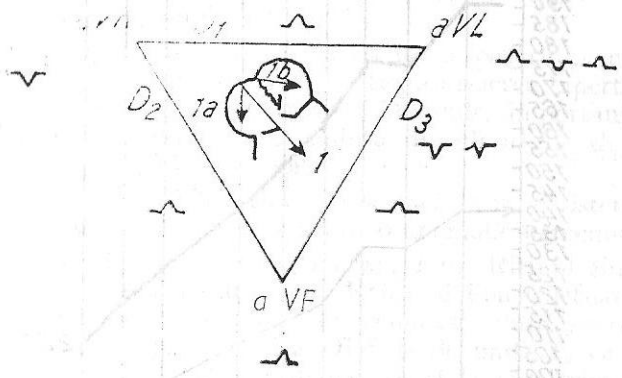


Fig. 3.11. — Depolarizarea atrială și aspectul undelor P în electrocardiograma frontală

1 a — depolarizarea AD; 1 b — depolarizarea AS; 1 — vectorul rezultant al depolarizării atriale.

(fig. 3.11). Se menționează că în precordialele drepte unda P difazică se întîlnește în primele ore de viață la prematur și nou-născut (în 80% din cazuri), menținîndu-se apoi la prematur pînă la 7 zile în 50% din cazuri, pe cînd la copilul la termen unda P difazică este prezentă numai la 30% din cazuri. Unda P normală la copil se recunoaște după 3 criterii:

a) *Durata medie:* 0,06 sec., măsurată cel mai bine în conducerea D_2; durata undei P crește progresiv de la naștere (0,05 sec.) la 16 ani (0,08 sec.), dar nu depășește 0,07 sec. pentru perioada pînă la 12 ani și 0,10 sec. la 16 ani.

b) *Înălțimea undei* nu depășește 2,5 mm în toate derivațiile (pînă la 1 an) și 3 mm mai tîrziu. Este mai netă amplitudinea în D_2, dar ocazional poate fi uneori mai mare în D_1 sau aVF sau în conducerile precordiale, fără să depășească însă valorile maxime.

c) *Forma și axul* său: unda P e normal rotunjită și are un ax normal situat în plan frontal între 50° și 80°. Acest fapt explică de ce unda P este:

— foarte pozitivă în D_2;

— încă pozitivă în D_1;

— slab pozitivă sau inversată în D_3;

altfel spus: $P_2 > P_1 > P_3$.

Adesea unda P e inversată în V_1 și totdeauna în aVR.

● *Principalele anomalii ale undei P* (fig. 3.12) (tabelul 3.6). Orice undă P ce durează mai mult de 0,08 sec. și măsoară peste 2,5 mm amplitudine este anormală și traduce o hipertrofie atrială.

— Dacă unda P anormală e ascuțită, înaltă, gotică, dar de durată normală, vorbim de hipertrofie atrială dreaptă (P pulmonar vizibil în D_2, D_3 și în precordialele drepte) .

— Dacă unda P anormală e turtită, alungită ca durată, cu două vîrfuri vorbim de hipertrofie atrială stîngă (P mitral vizibil în D_1, D_2 și în precordialele stîngi).

— Absența totală a undei P în toate conducerile traduce absența activității atriale (bloc sino-atrial, de exemplu).

— O undă P inversată în D_1 e caracteristică pentru dextrocardie (atriile sînt inversate și axa undei P este + 130°). În aceste cazuri, trebuie să se însoțească de o undă P pozitivă în aVR și o undă P inversată în aVL.

— Unda P normală poate fi înlocuită de forme bizare, ce traduc o activitate atrială ectopică (flutter, fibrilație atrială).

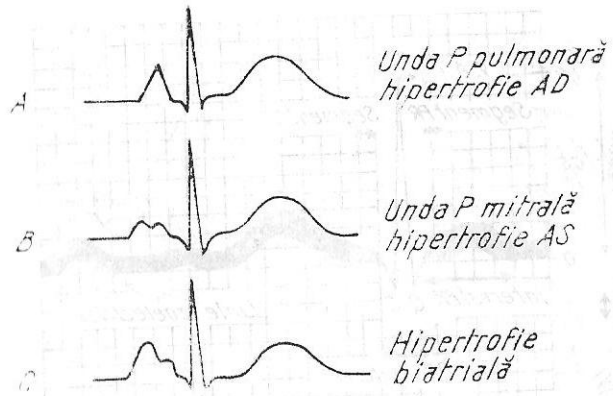


Fig. 3.12. — Principalele anomalii ale undei P.

În flutter, frecvența atrială este 200—300/minut, iar complexele ventriculare sînt regulate.

În fibrilația atrială, frecvența atrială este mai mare de 350/minut și este complet neregulată (se observă cel mai bine în V_1 și V_2).

D. *Intervalul PR (PQ).* Se înscrie în mod normal pe linia izoelectrică și se măsoară de la începutul undei P pînă la începutul complexului QRS (respectiv unda Q sau în lipsa ei, începutul undei R) și traduce durata conducerii atrio-ventriculare (timpul în care excitația parcurge distanța de la nodul sinusal la nodul A—V, respectiv cavitatea atrială). Se măsoară cel mai bine în conducerea D_2, dar ca regulă generală, cel mai lung interval P—R găsit în orice conducere — va fi luat drept valoarea corectă pentru timpul de conducere (fig. 3.13) vezi și tabelul 3.6.

La copil, durata normală a intervalului PR variază cu vîrsta și frecvența cardiacă. În mare, PR este cu atît mai scurt cu cît cordul bate mai repede și copilul e mai mic, dar creșterea intervalului P—R cu vîrsta e mai mare decît ne-am aștepta numai din rărirea pulsului.

— Astfel, pînă la vîrsta de 1 lună, durata intervalului QT este în medie de 0,11 sec., pînă la 1 an, 0,11—0,14 sec.; la 2 ani, poate atinge 0,15 sec.; la 5 ani , atinge 0,16 sec., iar la pubertate ajunge la 0,18 sec.

Sînt tabele speciale pe care se poate vedea normalitatea în funcție de vîrstă și de alura ventriculului (la adult — numai în funcție de alura ventriculului).

Schematic, intervalul P—R este în medie 0,13 sec. (la orice vîrstă), pentru o frecvență de 80 sau mai puțin și de 0,10 sec. pentru o frecvență de 150 sau mai mult.

● *Anomalii ale intervalului P—R*

a) P—R scurt (<0,10 sec.):

— posibil la sugarul mic;

— poate fi un ritm nodal (în care timpul de conducere atrio-ventriculară e diminuat);

— constituie una din caracteristicile sindromului de preexcitație ventriculară;

— în glicogenozele cardiace.

b) PR lung;

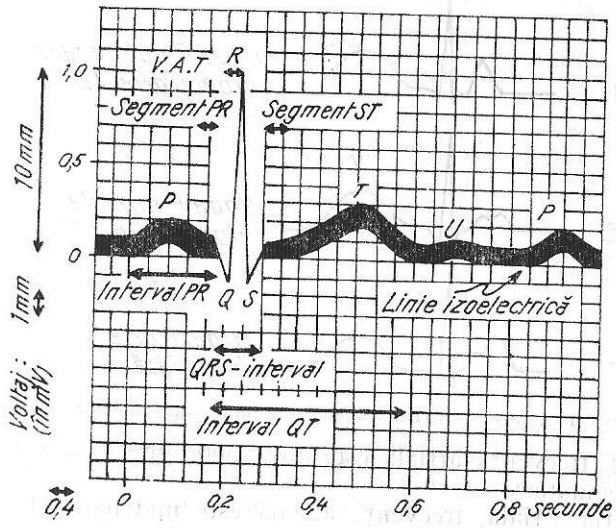


Fig. 3. 13, — Complexele, intervalele și segmentele electrocardiografice. Cifrele sînt valabile la copilul mare și adult (după Goldman).

— bloc atrioventricular de gr. I (cardită reumatismală);

— PR lung congenital

c) PR complet neregulate de la un complex la altul:

— bloc atrioventricular complet

d) R—R variabil cu regularitate: fenomen Wenckebach.

E. *Complexul QRS* traduce depolarizarea celor 2 ventriculi. Impulsul pleacă de la nodul atrioventricular, se propagă în ventriculi prin fasciculul His, prin ramurile sale, rețeaua Purkinje și prin căile nespecifice în masa miocardului ventricular. Activitatea ventriculilor se face de la endocard spre epicard. Regiunea apicală este depolarizată mai precoce decît regiunea bazală. În cursul depolarizării se pot deosebi două etape importante.

Prima etapă corespunde activării masei musculare a septului interventricular. Activarea începe de la suprafață către interiorul septului stîng, apoi după 0,01—0,02 sec. și în același mod, a porțiunii septale drepte. Diferența în timp este explicată prin faptul că ramura stîngă a fasciculului His este mai scurtă decît ramura dreaptă. Vectorul septului stîng are o orientare de la stînga spre dreapta, iar cel drept o orientare inversă, de la dreapta spre stînga. Rezultanta vectorială este dată de vectorul cel mai mare, în mod normal cel stîng și se înscrie de la stînga la dreapta (vectorul 1).

A doua etapă corespunde invadării undei de excitație în ambii ventriculi. Vectorul de activare a ventriculului drept are o direcție de la stînga la

dreapta și dinainte înapoi (vectorul 2). Vectorul de activare a ventriculului stîng are o direcție de la dreapta la stînga și dinainte înapoi (vectorul 3). În funcție de grosimea peretelui ventriculului drept sau stîng, vectorul terminal — 3 — devine dominant și se înscrie preponderent (fig. 3.14).

La sugar peretele ventriculului drept este mai mare și atunci vectorul respectiv este mai mare ca amplitudine și durată înscriindu-se electrocardiografic unde R în conducerile drepte și unde S adînci în conducerile precordiale stîngi (fig. 3.14).

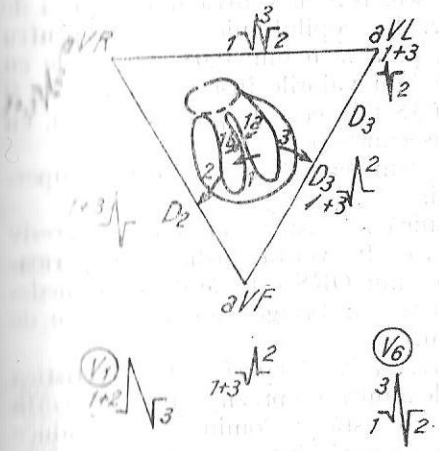


Fig. 3. 14. — Depolarizarea ventriculară la sugar — aspectul electrocardiogramei în plan frontal și orizontal.

1 a — depolarizarea feței stîngi a septului; 1 b — depolarizarea feței drepte a septului; 1 — vectorul rezultant al depolarizării septului; 2 — vectorul depolarizării VD; 3 — vectorul depolarizării VS.

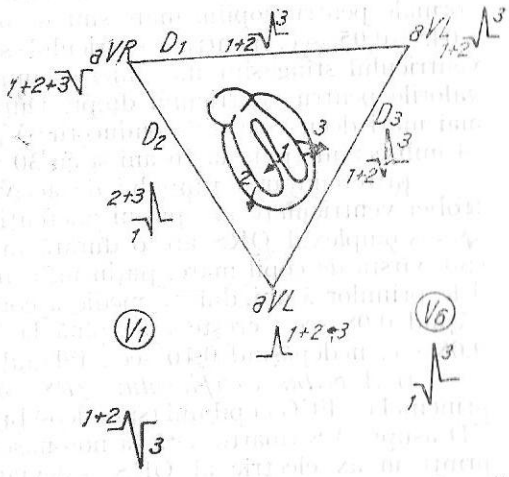


Fig. 3. 15. — Depolarizarea ventriculară la copilul mare (adult) — aspectul electrocardiogramei în plan frontal și orizontal.

La copilul mare și adult, unde există preponderență ventriculară stîngă, electrocardiografic se înscriu unde R de amplitudine mică și unde S adînci în precordialele drepte, iar în conducerile precordiale stîngi unde R înalte (fig. 3.15).

Pe electrocardiogramă, prima deflexiune pozitivă înscrisă este unda R. Termenul de undă Q se limitează la prima deflexiune negativă, care precede unda R. Următoarea deflexiune negativă este unda S. Deflexiunile secundare sau terțiare sînt notate cu R', R'' pentru cele pozitive și S', S'' pentru cele negative. Se folosește majuscula, R și S, pentru undele care au amplitudinea ce depășește 5 mm și literă mică, r și s, pentru undele cu o amplitudine mai mică de 5 mm. Pentru unda Q limita este de 2,5 mm. Cînd complexul ventricular este format numai dintr-o undă monofazică și nu există undă R terminală se folosește termenul de QS sau respectiv qs în funcție de amplitudinea undelor. Acest aspect se întîlnește normal în aVR.

Deflexiunea intrinsecoidă sau timpul de activare ventriculară — VAT — se calculează în conducerea precordială V_1 pentru ventriculul drept și în V_6 pentru ventriculul stîng. Se consideră că ar reprezenta timpul parcurs de la începutul depolarizării ventriculare pînă cînd impulsul sosește în aria de sub

electrodul explorator. Ar măsura grosimea porțiunii peretelui ventricular de sub electrodul unde a fost calculat.

Se măsoară de la începutul complexului QRS pînă la punctul unde se intersectează perpendiculara coborîtă din vîrful undei R cu linia izoelectrică. Cînd complexul ventricular este crestat sau prezintă mai multe vîrfuri, linia perpendiculară va coborî de la ultimul vîrf sau crestătură a undei R. Deflexiunea intrinsecoidă în V_6 se înscrie întotdeauna mai tîrziu decît în V_1. Valorile normale pentru copilul mare sînt de 0,03 sec. pentru ventriculul drept și de 0,045—0,05 sec. pentru ventriculul stîng. La copilul mic, valorile pentru ventriculul stîng sînt mai mici și anume, pînă la 6 luni 0,03 sec., egale cu valorile pentru ventriculul drept. După 6 luni valorile înscrise în V_6 vor fi mai mari decît cele din conducerile V_1 cu 18 milisecunde pînă la 12 ani, cu 24 milisecunde pînă la 16 ani și cu 30 milisecunde peste 16 ani.

Întrebuințarea timpului de activare ventriculară în diagnosticul hipertrofiei ventriculare are puțini aderenți azi.

Complexul QRS are o durată mai mică la naștere, crescînd progresiv spre vîrsta de copil mare, puțin influențată de frecvența cardiacă. În perioadele primilor 3 ani, durata medie a complexului QRS este de 0,06 sec. nedepășind 0,08 sec.; crește apoi pînă la 16 ani cînt atinge valoarea medie de 0,08 sec. nedepășind 0,10 sec. (tabelul 3.6).

a) *Aspectul complexului QRS în derivațiile periferice.* Caracteristica principală a ECG copilului (spre deosebire de adult) o reprezintă predominanța VD asupra VS (foarte netă la nou-născut). Această predominanță se traduce printr-un ax electric al QRS — deviat la dreaptă, între + 90° și + 120°; el deviază spre stînga pe măsură ce copilul crește și VS tinde să devină predominant (fig. 3.16 A și B).

Acest ax deviat la dreapta explică aspectul QRS:
în D_1 = aspect difazic RS sau negativ rS;
în D_2 = aspect pozitiv Rs,
în D_3 = aspect foarte pozitiv Rs.

Axa QRS se calculează plecînd de la orice derivație a membrelor (inclusiv unipolare); în practică se utilizează derivațiile D_1 și D_3 care se raportează la sistemul triaxial Bayley.

O metodă simplificată constă în:
— utilizarea derivațiilor membrelor care au cea mai mare amplitudine, pozitivă sau negativă; dacă deflexiunea este pozitivă, axa electrică medie este paralelă cu jumătatea pozitivă a acestei derivații; sau,
— se caută o derivație în care complexele R și S sînt egale (echidifazice); axa electrică va fi perpendiculară pe această derivație. Dacă complexul QRS este echidifazic în toate conducerile periferice, axa electrică medie este nedeterminabilă. Pentru detalii trebuie consultate cărți de ECG.

Diagrama lui Diouaide (fig. 3.17) (reprodusă după Marcus A. Krupp și colab.) servește la aflarea axei electrice a cordului în felul următor: marginile orizontale ale diagramei reprezintă conducerea I și marginile verticale reprezintă conducerea III. Fiecare din ele este împărțită în valori ce reprezintă sumele algebrice cu minus (—) sau plus (+) ale deflexiunilor QRS în fiecare din cele două conduceri.

Punctul de intersecție al liniilor coborîte în unghi drept de la valorile respective ale conducerii I și III dau axa medie QRS, care se citește pe liniile radiare care merg din centrul diagramei spre marginile sale.

Exemplu: suma algebrică a deflexiei QRS se determină prin măsurarea amplitudinii undei R și S și din suma algebrică a lor.

Dacă R = + 8 mm și S = — 3 mm, suma algebrică = + 5.

Să presupunem că suma algebrică a complexului QRS a conducerii I = +8 mm și suma algebrică a complexului QRS din conducerea III = — 8 mm. Axa medie QRS este = — 30°.

Dacă sumele algebrice din conducerea I sau III sînt mai mari de 10, se împarte la 2, pentru a ne adapta la mărimea diagramei.

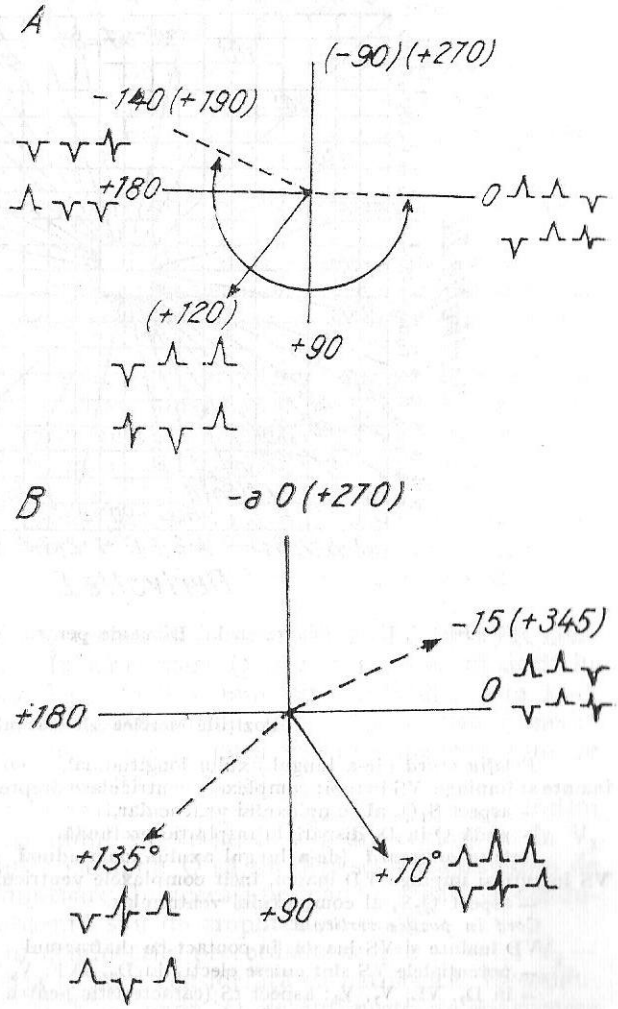


Fig. 3.16. — Variațiile axei QRS în funcție de vîrstă.

A) ÎA QRS în prima lună de viață cu aspectul complexului QRS în conducerile periferice bipolare și unipolare. B) ÎA QRS după prima lună de viață pînă la 16 ani, cu aspectul complexului QRS în conducerile periferice bipolare și unipolare.

Morfologia complexului QRS variază în raport cu poziția electrică a inimii și cu vîrsta (tabelul 3.4). În rotația orară, în care ventriculul drept se află înainte și împinge ventriculul stîng înapoi, poziție frecvent întîlnită în primii ani de viață, aspectul complexului ventricular este de S_1Q_3. Unda Q din conducerea D_3 dispare în inspirație profundă. Rotația anteorară, mai rar întîlnită, prezintă ventriculul stîng înainte și ventriculul drept înapoi, electrocardiografic înscriindu-se aspectul de Q_1S_3.

În raport cu poziția diafragmului și a cutiei toracice se poate întîlni poziția orizontalizată, frecvent în perioada de sugar în care aspectul complexului QRS va fi qR în D_1, D_2, V_5, V_6 și rS în D_3, aVF, V_1, V_2. În situația

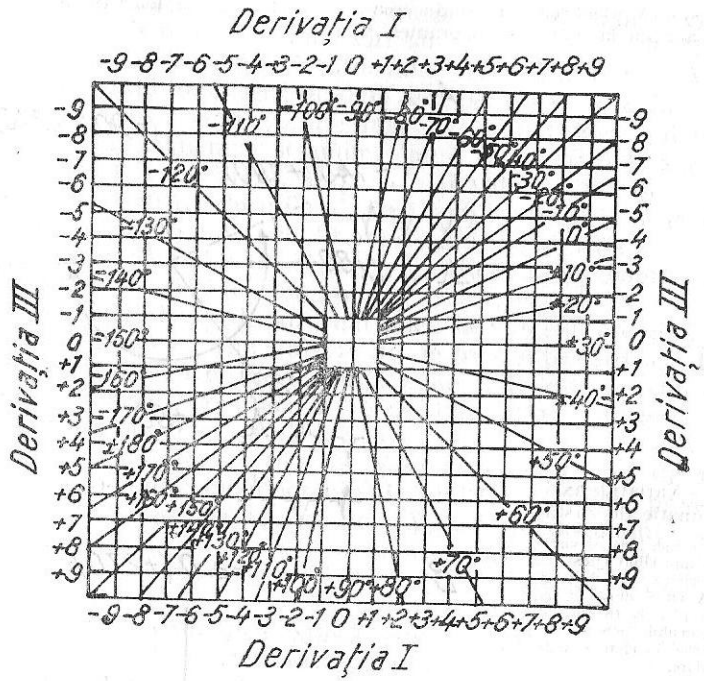


Fig. 3. 17. — Diagrama lui Diouaide pentru calculul axei electrice.

Tabelul 3. 4

Pozițiile electrice ale cordului

Rotația orară (de-a lungul axului longitudinal, privind cordul de la apex) aduce VD înainte și împinge VS înapoi: complexele ventriculare drepte pot fi prezente chiar în V_4 sau V_5:
— aspect S_1Q_3 al complexului ventricular,
— undă Q în D_3 dispare în inspirație profundă.

Rotația antiorară (de-a lungul axului longitudinal, privind cordul de la apex) aduce VS înainte și împinge VD înapoi, încît complexele ventriculare stîngi pot fi găsite în V_2:
— aspect Q_1S_3 al complexului ventricular.

Cord în poziție verticală
VD înainte și VS înapoi, în contact cu diafragmul
— potențialele VS sînt culese electiv în D_3, aVF, V_5, V_6; aspect qR
— în D_1, VL, V_1, V_2: aspect rS (caracteristic pentru VD).

Cord în poziție orizontală
VS înainte și VD în contact cu diafragmul:
— aspect qR în D_1, D_2, V_5, V_6;
— aspect rS în D_3, aVF, V_1, V_2

inimii verticalizate, în care ventriculul drept se află anterior și ventriculul stîng posterior, în contact cu diafragmul, potențialele ventriculului stîng sînt culese de electrozii D_3, aVF, V_5, V_6 și se va înscrie aspectul de qR în aceste derivații pe cînd în D_1, aVL, V_1, V_2 aspectul va fi rS.

În prima săptămînă de viață se poate nota normal aspectul Rsr' în conducerea V_1, aspect ce se poate extinde pînă la V_2 și V_3 în care, însă, unda r' este mai mică de 5 mm iar durata complexului QRS este normală (inferioară cifrei de 0,07 sec.). Tot ca un aspect normal în toată perioada copilăriei se poate nota, prezența de crestături pe unda R în conducerile V_1, D_3 și aVF în 25% din cazuri.

b) *Aspectul complexului QRS în derivațiile precordiale* este determinat de predominanța VD, cu atît mai importantă cu cît copilul e mai mic.

Ca atare, în precordialele drepte (de la V_1 la V_2) aspectul este pozitiv Rs, iar în precordialele stîngi (de la V_5 la V_6) aspectul este în oglindă, rS.

Cu vîrsta acest aspect se va inversa, pentru a lua aspectul de predominanță stîngă, tipică pentru adult.

La copil în general complexele ventriculare în conducerile precordiale sînt mai ample decît la adult.

● *Unda Q* este prezentă în mod normal pe electrocardiograma copilului în una sau mai multe din conducerile periferice. Semnificația sa e mai mică la copil decît la adult (unde are importanță mare în diagnosticul infarctului).

În conducerea D_1 unda Q este, cel mai adesea absentă la naștere și în prima lună, iar cînd este prezentă are amplitudine mică, de 0,2 mm. După vîrsta de 1 lună se întîlnește relativ frecvent, în 50% din cazuri, cu un voltaj mediu de 0,5 mm. Amplitudinea maximă în această derivație nu depășește niciodată 4 mm, cifră notată în perioada 6 luni și 1 an (tabelul 3.6).

În conducerile D_2 și D_3 unda Q este prezentă aproape constant, cu amplitudini în medie de 2—3 mm. Amplitudinea cea mai mare se întîlnește în D_3 la 1—3 ani cu adîncimea de 6 mm și de 10,5 mm în D_3 în perioada 3—6 ani.

În conducerile unipolare ale membrelor imaginea de QS în aVR constituie un aspect relativ comun. În aVL unda Q este mai frecventă decît în D_1, însă aplitudinea medie nu depșește 0,36 mm, cifră întîlnită între 3—5 ani. În aVF ca și în D_3 unda Q se poate întîlni, însă amplitudinea ei medie este întotdeauna între 1 și 2 mm. Amplituinea maximă întîlnită este de 8,7 mm între 3—6 ani și de 6 mm între 6—12 luni.

În conducerile precordiale extreme drepte — V_{4R} — se poate întîlni normal o undă Q în prima săptămînă de viață, în 6% din cazuri, iar în V_1 în 10% din cazuri, cu mențiunea ca unda Q să nu depășească adîncimea de 1 mm și să dispară în zilele următoare. În aceeași perioadă de viață în conducerile V_5 și V_6 unde Q este absentă sau de amplitudine mică.

După vîrsta de 7 zile, în conducerile precordiale drepte — V_1 și V_2 — nu se notează unda Q, prezența ei fiind considerată ca patologică. În conducerile precordiale stîngi — V_5 și V_6 — unda Q se întîlnește de la naștere în 60% din cazuri și devine apoi constant prezentă dar nedepășind amplitudinea de 2 mm în primul an de viață și 4 mm după această vîrstă, cu corectivul că între 3 luni și 3 ani poate atinge normal și valoarea de 5—6 mm.

La sugarul cu anumite simptome clinice, o undă Q adîncă și largă în D_1, aVL sau V_5—V_6 e aproape patognomonică pentru originea anormală a arterei coronare stîngi (deși necroza miocardică secundară miocarditei poate produce un aspect identic).

Unda Q adîncă în D_2, D_3 și aVF (ce indică un vector inițial puternic, spre dreapta) sugerează hipertrofia VS.

• *Unda R* în derivațiile periferice, dar mai ales în cele precordiale are variații mari de amplitudine, în funcție de vîrstă.

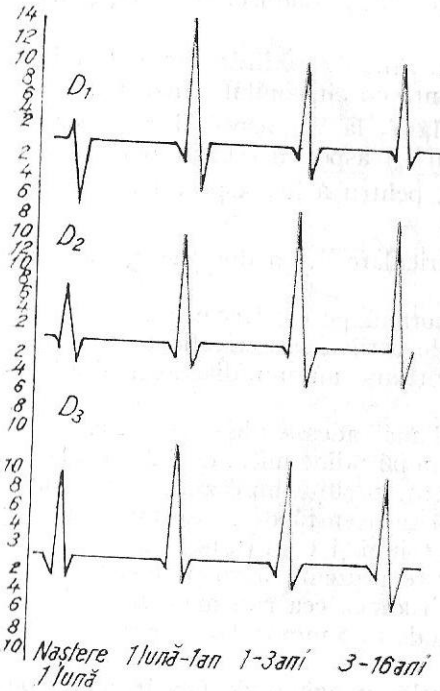


Fig. 3. 18. — Aspectul complexului QRS în plan frontal în funcție de vîrstă.

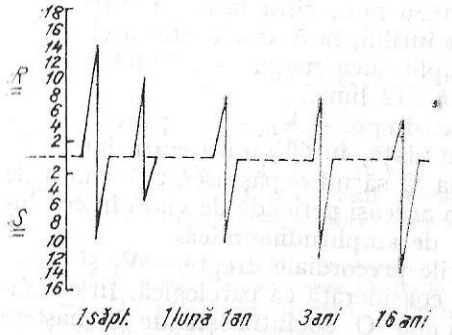


Fig. 3. 19. — Raportul undelor R și S în V_1 în funcție de vîrstă.

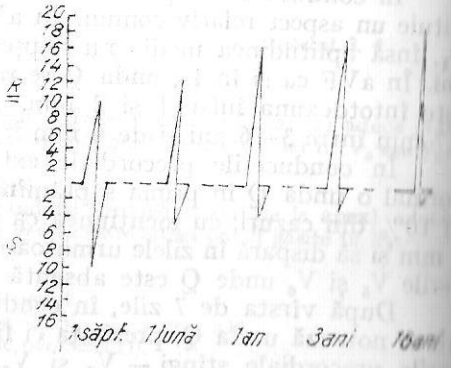


Fig 3. 20. — Aspectul undelor R și S în V_6 în funcție de vîrstă

În conducerea D_1 amplitudinea undei R este mai mică la naștere, crește rapid pînă la 1 lună, apoi lent pînă la 1 an cînd atinge valoarea cea mai mare (tabelul 3.7).

În conducerile D_2 și D_3 valorile medii ale undei R variază foarte puțin. În D_2 au o amplitudine mică înainte de 1 lună ca să crească apoi progresiv

odată cu vîrsta, amplitudinea medie cea mai mare întîlnindu-se între 8 și 12 ani. În conducerile D_3 valorile undei R sînt în medie 10 mm, cu valori mari între naștere și prima săptămînă și între 8 și 12 ani (fig. 3.18).

Conducerile unipolare ale membrelor și în special aVF au valori medii ale undei R în jur de 10 mm, cu valori mai mari între 3 și 12 ani.

În derivațiile precordiale drepte și anume în V_1, unda R este amplă pînă la 3 ani, cu valoarea medie în jur de 10 mm, ca apoi să descrească progresiv. Valorile, maxime după diferiți autori sînt extrem de variabile înscriindu-se între 15 și 27 mm (fig. 3.19). Conducerea V_2 are valorile aproximativ egale cu ale conducerii V_1, dar puțin mai mari. În precordialele stîngi — V_5—V_6 — în primele zile de viață, unda R este de amplitudine mică față de precordialele drepte. Valorile medii cresc de la naștere la 6 luni, pentru a rămîne la aceleași valori, în jur de 20 mm, pînă la 5 ani, crescînd apoi continuu pînă la vîrsta adultă (fig. 3.20).

Forma undei R dă informații asupra conducerii intraventriculare; crestătura undelor R înseamnă tulburare de conducere intraventriculară. Complexe QRS bizare și largi (mai mult de 0,12 sec.) apar în blocurile complexe de ramură. Aceste complexe QRS bizare sînt identice cu acelea din extrasistolele ventriculare, cu deosebirea că în blocul de ramură există o relație fixă și regulată între P și QRS, în vreme ce extrasistolele ventriculare sînt complet independente de activitatea atrială.

• *Unda S* — în conducerile standard D_1 și D_2 este prezentă în aproape toate cazurile, diminuînd ca amplitudine progresiv de la naștere la 16 ani. În D_3 unda S variază puțin ca amplitudine menținîndu-se la valori mici. În derivația unipolară aVL amplitudinea undei S scade progresiv de la naștere la copilul mare; valoarea maximă se întîlnește în primele 3 luni de viață pînă la 19 mm. Conducerea aVF are aceleași caracteristici în ce privește amplitudinea undei S ca și conducerea D_3 (tabelul 3.7).

În derivațiile precordiale drepte se constată unde S de amplitudine mare la naștere, amplitudine ce diminuă apoi pînă la sfîrșitul primei luni, ca să rămînă stabilă pînă la vîrsta de 1 an, cu valori sub 10 mm. După această vîrstă unda S crește progresiv, în medie valorile sînt de 12 mm.

În conducerile precordiale stîngi, V_5 și V_6 valorile medii ale undei S scad progresiv de la 8—10 mm la valori de 1—2 mm.

Aprecierea amplitudinii normale a undelor R și S în cursul creșterii copilului este destul de dificil de precizat avînd în vedere faptul că acestea depind de variațiile grosimii peretelui ventriculului drept și stîng. Acest raport se modifică rapid în prima săptămînă de viață ca apoi să atingă progresiv valorile de la adult. Amplitudinea undei R în conducerile precordiale drepte și ale undei S în conducerile precordiale stîngi este în raport cu dezvoltarea ventriculului drept, iar profunzimea undei în precordialele drepte și amplitudinea undei R în cele stîngi cu ventriculul stîng.

• *Raportul R/S în derivațiile precordiale.* În conducerea V_1 și V_2 raportul R/S crește de la naștere pînă la sfîrșitul primei luni, apoi se micșorează progresiv pînă la 16 ani. În conducerile precordiale stîngi — V_5 și V_6 — raportul crește de la naștere la 12 ani, pentru a scădea în perioada 12—16 ani (tabelul 3.5. și tabelul 3.7).

Seichter și colab. consideră că raportul R/S trebuie intrepretat în funcție de amplitudinea undei S. În cazurile în care unda S are valori sub 2 mm

raportul pierde din fidelitate deoarece dă valori mari. Se consideră ca valori maxime ale raportului în conducerea V_1 în care unda S este sub 2 mm, următoarele cifre normale:

Tabelul 3. 5.

Raportul R/S în conducerile precordiale (după Gerard)

Vîrsta	V_1	V_2	V_5	V_6
0—24 ore	1,35	0,90	0,66	0,68
1—7 zile	1,44	0,90	0,71	0,68
7—30 zile	2,88	1,57	1,16	1,14
1—3 luni	1,92	1,26	2,12	2,78
3—6 luni	1,62	1,36	2,83	4,39
6—12 luni	1,51	1,11	2,70	4,42
1—3 ani	1,13	1,05	3,04	7,5
3—5 ani	0,65	0,67	4,20	7,38
6—8 ani	0,51	0,57	4,14	6,70
8—12 ani	0,43	0,47	5,80	12,61
12—16 ani	0,39	0,46	3,60	8,14

10 între 1 lună și 1 an
4 între 4 luni și 8 ani
2 peste 8 ani.

În cazurile în care unda S are o amplitudine mai mare de 2 mm, atunci raportul R/S are o valoare practică mai mare. Valorile maxime normale sînt:
4 pînă la 3 luni
3 între 3 luni și 3 ani
2,2 între 3 și 5 ani
1,3 între 5 și 12 ani.

Indicele Sokolow adună amplitudinea R într-o precordială stîngă cu amplitudinea S într-o precordială dreaptă ($RV_6 + SV_1$). După 3 ani și mai ales de la 8 la 16 ani, pot fi atinse valori importante, net superioare acelora considerate anormal de ridicate la adult; valorile percentilei 95 depășesc 40 mm de la 5 la 12 ani, pentru RV_6 și SV_1 și chiar 60 mm pentru $RV_5 + SV_2$. Pentru a evita erorile se recomandă folosirea tabelelor (fig. 3.21 și tabelele 3.5, 3.6).

Redăm schematic ECG de tip neonatal, de tip sugar și de tip adult (după Shinebourne) (fig. 3.22).

F. *Segmentul ST* (fig. 3.13). Reprezintă, împreună cu unda T, procesul de repolarizare ventriculară. Trecerea de la complexul QRS la segmentul ST se face printr-un punct de joncțiune notat cu litera J.

Este intervalul ce separă sfîrșitul complexului QRS de începutul undei T. Este adesea dificil de individualizat.

Normal, este izoelectric; supra- sau subdenivelări ale ST mai mari de 1,5 mm, traduc o leziune miocardică (foarte rară la copil) sau o intoxicație digitalică.

Denivelarea punctului J față de segmentul TP sau PR, considerate a reprezenta linia izoelectrică, permite aprecierea deplasării în sens pozitiv

(supradenivelare) sau în sens negativ (subdenivelare) a segmentului ST. Denivelarea segmentului ST e mai puțin frecventă în plan frontal (poate fi supradenivelat în D_2—D_3 și aVF în primele luni (cu mai puțin de 2 mm); obișnuit se întîlnește în plan orizontal (în V_1 și V_2), unde ia diferite aspecte: cu convexitate superioară (cel mai adesea), rectiliniu, în pantă ascendentă

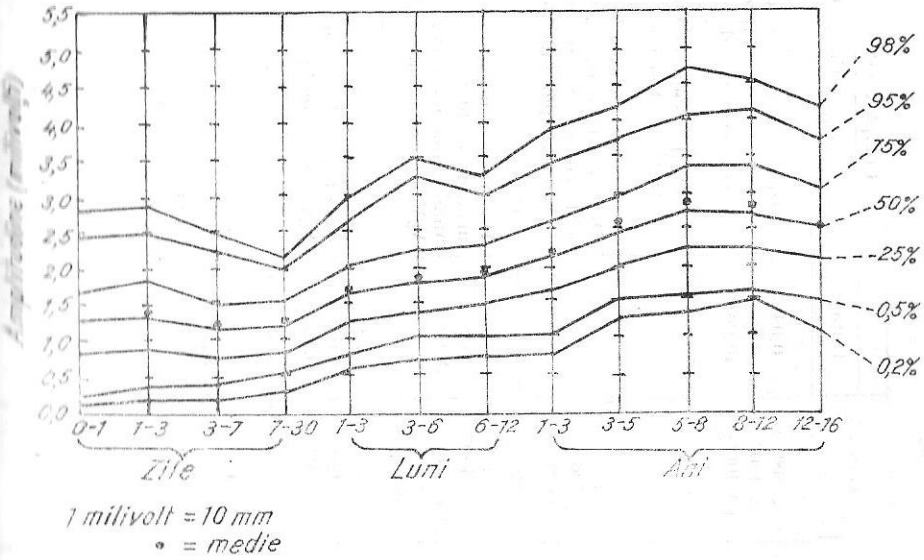


Fig. 3. 21. — Raportul Sokolow ($S_{V1} + R_{V6}$) in funcție de vîrstă (după Davignon A.).
1 milivolt —10 mm. — medie.

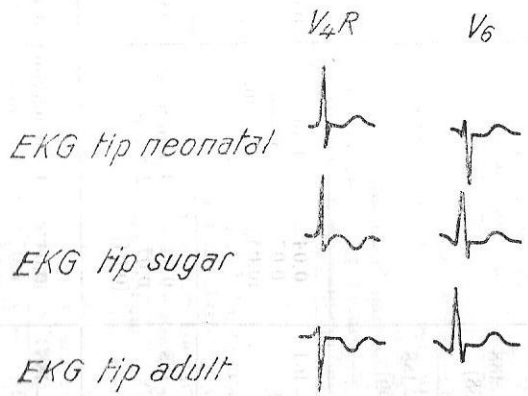


Fig. 3. 22. — Aspect schematic al ECG la diferite vîrste

sau descendentă. Aceste modificări ale segmentului ST nu se întovărășesc de modificări ale undei T.

Durata sa e greu de apreciat, segmentul ST anormal de alungit traduce adesea o hipocalcemie.

Tabelul 3.6

Virsta	Frecvența cardiacă	Unda P		Interval PR	AQRS	Complex QRS	
		Durata	Amplitudine			Durata	Unda Q
0–24 ore	88–166 (125)	0,04 0,07 (0,05)	0,25–2 mm	0,07–0,14 (0,10)	–50° +150° (+100°)	0,04–0,08 (0,06)	– D_1 în general absentă, amplitudine mică cînd este prezentă D_2D_3VF prezentă, nedepășind 2 mm V_1V_2 prezentă în maximum 10% din cazuri și atunci nu depășește 1 mm
1–7 zile	100–188 (138)						
7–30 zile	125–188 (166)				–15° +190° (120°)		D_1D_2 prezentă nedepășind 2–3 mm D_3 aVF cu valori între 0,2–4,6 mm V_5V_6 cu amplitudine de 0,9–1,5 mm
1–6 luni	147–161 (115)	0,04–0,07 (0,05)	1 mm maxim 2,5 mm	0,08–0,14 (0,10)	–15° +135° (+70°)	0,04–0,08 (0,06)	D_1 cu valori maxime de 1,3 mm D_2D_3 cu maxim 8–10,5 mm aVL prezentă de amplitudine mică aVF de maxim 8,7 mm V_5V_6 cu valori între 1,5–4 mm
6–12 luni	115–188 (147)	0,04–0,07 (0,04)	1 mm maxim 2,5 mm	0,09–0,14 (0,11)	+0° +120° (+70°)	0,04–0,08 (0,06)	$D_1D_2D_3$ prezentă nedepășind 4 mm aVL și aVF pînă la 6 mm V_5V_6 cu amplitudine între 2 – 4mm
1–8 ani	100–188 (130)	0,04–0,07 (0,05)	1 mm maxim 2,5–3 mm	0,10–0,15 (0,13)	–30° +90° (+70°)	0,06–0,10 (0,07)	D_1D_2 rar prezentă și de amplitudine mică D_3 cu valori între 0,2–8,8 mm în medie 4,1 mm aVF amplitudine pînă la 8 mm V_5V_6 cu amplitudine pînă la 5 mm
8–16 ani	50–125 (80)	0,06–0,10 (0,08)	1 mm maxim 2,5–3 mm	0,10–0,17 (0,13)	–30° +70° (+60°)	0,06–0,10 (0,08)	D_1D_2 poate fi prezentă cu amplitudine mică D_3 valoarea cea mai mare 1,6–2,5 mm aVF cu amplitudine între 1–3 mm V_5V_6 cu valori pînă la 4 mm

Virsta	Complex QRS		Determinarea intersecoidă	Raport RS în precordiale
	Unda R	Unda S		
0–24 ore și 1–7 zile	D_3 și aVF de amplitudine mare în 1,5–13,7 mm cu valori mai mici în D_2D_3 și aVL V_1 este predominant 12–19 mm V_5 de amplitudine între 5–10 mm aspect Rsr' în V_1 ce se poate întinde pînă la V_2 și V_3	Amplitudinea cea mai mare în D_3 0,8–10 mm și mai mică în D_2 și D_1 În V_1 amplitudinea egală cu cea din V_5 cu valori între 0,3–11 mm	V_1 = 0,01–0,03 V_5 = 0,02–0,03	V_1 = 1,35–1,44 V_5 = 0,66–0,71
7–30 zile	În D_3 și D_2 valori aproximativ egale 11 mm (1–16 mm) V_1 în medie 17 mm cu valori între 3–23 mm V_5 cu amplitudine de 22 mm (3,8–30 mm)	Amplitudinea cea mai mare în D_1 de 5,2 mm (1–6,3) V_1 și V_5 de amplitudine egală 8,9 (0,3–15)	V_1 = 2,88 V_5 = 1,16	
1–6 luni	Valoarea cea mai mare în D_2 (2–20 mm) față de D_1 și D_3 V_1V_2 valori mai mici (1,5–20 mm) față de V_5V_6 unde are valori 3,5–23,5	Valoarea cea mai mare în D_1 față de D_2 și D_3 de 1,6–7,4 mm În V_4V_5 unda este mai mare decît unda R cu valori între 7,9–28 mm V_1 cu amplitudine de 5,7–22 mm	V_1 = 0,02–0,03 V_5 = 0,02–0,035	V_1 = 1,92–1,62 V_5 = 2,12–2,83 +++ S = 2 mm V_1 = 10 S = 2 mm V_1 = 3–4
6–12 luni	Amplitudinea cea mai mare din cond. bipolare în D_2 de 4–20 mm și din unipolarele membrelor în aVF 10–20 mm În cond. V_1 amplitudinea mai mică (3–20 mm) decît în V_5 (7–38 mm)	În cond. D_1 adîncimea cea mai mare 0,2–8 mm V_1 prezintă amplitudinea mai mare 1,5–17,6 mm V_5V_6 cu valori între 0,2–16 mm	V_1 = 0,02–0,03 V_5 = 0,02–0,04	V_1 = 1,15 V_5 = 2,7 +++ S 2 mm V_1 = 3 S 2 mm V_1 = 10
1–8 ani	Amplitudinea cea mai mare în D_2 de 5–19 mm iar în D_1 și D_3 unda are aceeași amplitudine. Amplitudine mare în aVF 10–20 mm Amplitudine mai mică în V_1 în medie 10 mm (2–15) decît în V_5 unde are 20 mm (6,8–30 mm)	Amplitudinea cea mai mare D_2 (5,4 mm) Apare rar în conducerile unipolare ale membrelor, și atunci cînd este prezentă este de amplitudinea mică V_1 de amplitudine mai mare 12 mm (1–24) decît în V_5V_6 unde este mică 5,7 mm (0,6–10,5)	V_1 = 0,02–0,3 V_5 = 0,03–0,04	V_1 = 1 V_5 = 3 +++ 1 S 2 mm V_1 = 3 S 2 mm V_1 = 10
8–16 ani	Amplitudinea cea mai mare în D_2 cu valori 16–17 mm În aVF amplitudinea cea mai mare V_1V_3 are amplitudine mică aspect rS V_5V_6 amplitudine mare 18–25 mm	În conducerea D_2 și D_3 este de adîncime egală în jur de 5–6 mm V_1 de amplitudine mare 15–20 mm În V_5V_6 absentă sau de amplitudine mică	V_1 = 0,015–0,03 V_5 = 0,035–0,45	V_1 = 0,4 V_5 = 3,6–5,6 +++ S 2 mm V_1 = 1,3 S 2 mm V_1 = peste 2

Tabelul 3.7 bis

Vîrsta	unda T	Obs.
0—24 ore	V_1 este pozitivă V_6 negativă	Aspect de preponderență ventriculară dreaptă datorită modificărilor hemodinamice apărute după naștere
1—7 zile	V_1 pozitivă V_2 pozitivă V_6 pozitivă	
7—30 zile	V_1 negativă V_2 negativă V_3—V_6 pozitivă	
1—6 luni	V_1 negativă V_2 negativă sau pozitivă V_3—V_6 pozitivă	Se trece progresiv de la preponderența ventriculară dreaptă fiziologică la aspectul de echilibru anatomic între cei 2 ventriculi
6—12 luni	V_1 negativă V_2 negativă sau pozitivă V_3—V_6 pozitivă	Gamă mare de aspecte normale expresie a echilibrului anatomic între cei 2 ventriculi
1—8 ani	V_1 negativă V_2 negativă sau pozitivă V_3—V_6 pozitivă	Aspectul începe să se apropie de aspectul întîlnit la adult, regresează progresiv preponderența ventriculară dreaptă și apar aspecte de preponderență ventriculară stîngă. În perioada de viață 3—8 ani modificările sînt nesemnificative
8—16 ani	pozitivă în toate conducerile precordiale V_1—V_6	Apariția progresivă a preponderenței ventriculare stîngi fiziologice

G. *Unda T* reprezintă repolarizarea ventriculară. Este o undă rotunjită, asimetrică, cu pantă ascendentă mai lentă, cu următorele caracteristici:

— totdeauna pozitivă în D_1 (și D_2 și aVL);
— adesea negativă în D_3;
— totdeauna negativă în aVR;
— negativă în precordialele drepte (V_1—V_3), după prima săptămînă de viață (cînd e pozitivă) și pînă la 8 ani, cînd devine pozitivă (tabelul 3.7 bis); pozitivitatea undei T în prima săptămînă de viață pare a fi datorată secreției importante de catecolamine în această perioadă de viață;
— pozitivă în precordialele stîngi, în afară de primele 4—7 zile după naștere (cînd e negativă sau izoelectrică);

Amplitudinea undei T (pozitive sau negative) are valori ce nu depășesc 8 mm în nici o conducere) — amplitudinea crescută a undei T în D_1 semnifică leziuni miocardice ischemice, tulburare electrolitică sau dextrocardie.

Schematic vorbind, o undă T pozitivă în V_1 e patologică între vîrsta de 1 săptămînă și 8 ani și o undă T negativă în V_6 e patologică dincolo de perioada neonatală și în V_4, dincolo de vîrsta de 8 ani (Dupuis și colab.).

Anomaliile principale constau în inversarea aspectelor normale și se întîlnesc în:

— suferința miocardică
— supraîncărcarea ventriculară sistolică (dreaptă sau stîngă după cum anomalia își are sediul în precordialele drepte sau stîngi);
— unele tulburări electrolitice: hipocalcemia și hiperkaliemia se însoțesc de o undă T amplă și ascuțită; hipokaliemia dă o undă turtită sau inversată (ca și hipotiroidismul și suferințe miocardice).

H. *Intervalul Q—T* măsoară ansamblul activității electrice a ventriculelor (sistola electrică) și se măsoară de la începutul complexului QRS pînă la sfîrșitul undei T (fig. 3.13).

Durata QT este în funcție de frecvența cardiacă (mai mult chiar decît în cazul PR): ea este cu atît mai scurtă cu cît această frecvență e mai rapidă.

Există tabele ce permit să comparăm QT măsurat cu QT considerat drept normal, ținînd seama de frecvență.

Pentru a afla valorile normale ale intervalului QT, Bazett propune indicele QT corectat (QT_c), ce reprezintă o raportare a intervalului măsurat pe ECG la rădăcina pătrată a duratei ciclului cardiac.

$$QTc = QT \text{ măsurat} / \sqrt{\text{durata } R - R}$$

După Dupuis și colab. QTc nu depășește 0,400 sec. înainte de 12 ani și 0,430 sec. după această vîrstă.

● *Anomaliile principale:*

— alungirea intervalului QT se întîlnește în: hipocalcemie (raportul $\frac{\text{apexR} - \text{apexT}}{\text{PR}}$ în mod normal mai mic de 0,42, depășește 0,50), în sindromul cardioauditiv Jervell-Lange-Nielsen (QT prelungit și surditate congenitală de percepție), în depleție de potasiu, în cardita reumatismală;
— intervalul QT e scurtat în supradozajul digitalic, hipercalcemie, hiperkaliemie.

I. *Unda U* este largă, plată, vizibilă în derivațiile standard în 50% din ECG normale.

Importanța sa practică nu e bine cunoscută.

3.2.2.2. PRINCIPALELE SINDROAME ECG

3.2.2.2.1. Hipertrofiile (suprasolicitările)

Recunoașterea electrocardiografică a unei hipertrofii atriale și în special ventriculare este mai dificilă la copil, în special la sugar, din cauza modificărilor fiziologice ale inimii la aceste vîrste (tabelele 3.6, 3.7 și 3.8).

Dacă în patologia ECG se folosește termenul de suprasolicitare sau de hipertrofie, preponderența ventriculară reprezintă o situație normală avînd în vedere modificările aparatului cardiovascular legate de vîrstă. Există fiziologic o preponderență ventriculară dreaptă la sugar și o preponderență ventriculară stîngă la copilul mare și adult.

Termenul de hipertrofie desemnează un sindrom electric și un aspect anatomic. Poate fi vorba de hipertrofie parietală, de dilatație, sau numai de o creștere a presiunii intraventriculare, fără modificare anatomică notabilă. Distincția între hipertrofie și suprasolicitare ar fi superfluă, după unii autori

(Dupuis C.), deși se vorbește de obicei de hipertrofie cînd complexul QRS e modificat în amplitudine și durată și se vorbește de suprasolicitare, cînd metabolismul miocardului este suficient de alterat de excesul de travaliu impus, incit se modifică faza de repolarizare S—T.

Suprasolicitarea atrială. Recunoașterea suprasolicitării atriale se bazează pe modificările de morfologie, amplitudine și durată, ale undei P.

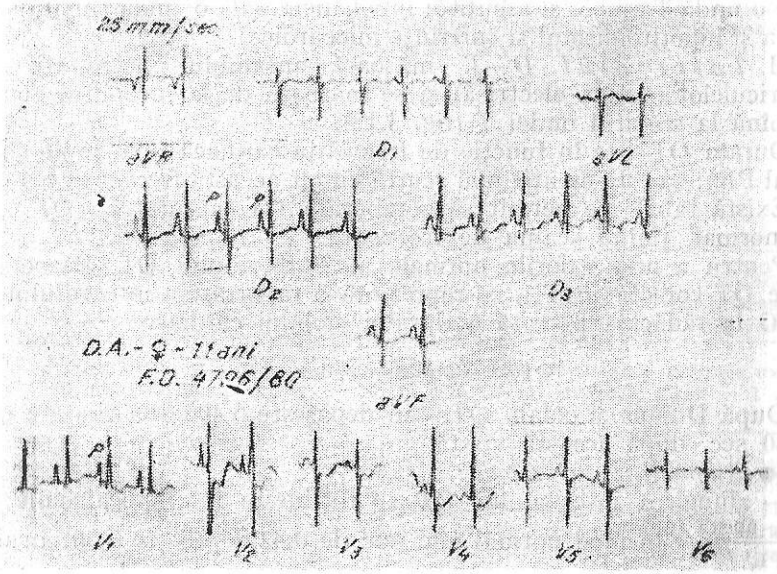


Fig. 3. 23. — Suprasolicitare atrială dreaptă și ventriculară dreaptă de tip diastolic.

În suprasolicitarea atrială se produc modificări în direcția forțelor de depolarizare, în sensul că în suprasolicitarea dreaptă vectorul este îndreptat anterior, pe cînd în cea stîngă vectorul are o direcție posterioară.

În *suprasolicitarea atrială dreaptă* vectorul mărit al atriului drept se adaugă la vectorul normal al atriului sting și prin sumație se produce o creștere a amplitudinii undei P. Pe ECG va apare o undă P ascuțită, înaltă, cu amplitudinea care depășește 2,5 mm pînă la 1 an și 3 mm după această vîrstă (fig. 3.23). Această modificare a undei P se pune mai bine în evidență în conducerile D_2 și D_3. În conducerile precordiale drepte se pot întîlni mai multe variante și anume:

— o undă difazică cu prima componentă mare pozitivă și a doua componentă mică negativă;

— o undă difazică cu prima componentă de această dată negativă și a doua pozitivă;

— o manifestare mai rară, în care există o singură componentă, negativă cu o adîncime mai mare de 2,5 mm la sugar și 3 mm la copilul peste 1 an.

Raportul dintre durata undei P și durata segmentului PQ (PR) în suprasolicitarea atrială dreaptă va fi mai mic de 1 (Macruz, citat de Mosa) normal acest raport are valori între 1—1,6; în suprasolicitarea atrială stîngă valorile sînt mai mari decît 1,6.

În *suprasolicitarea atrială stîngă* vectorul mărit de activare atrială stîngă are o durată mai mare de timp față de vectorul atrial drept, datorită faptului că depolarizarea artială stîngă se face cu 0,03 sec. mai tîrziu. Rezultă din această cauză un vector cu o durată mai mare și unda P își modifică durata. Electrocardiografic, suprasolicitarea atrială stîngă se recunoaște după următoarele modificări:

— Unda P are o durată ce depășește limita superioară a normalului (0,07 sec. pentru primii 2 ani și 0,10 sec. după această vîrstă). Mărimea duratei undei P se face în detrimentul segmentului PQ care se scurtează putînd chiar să dispară. Se măsoară cel mai bine în conducerea D_1 sau D_2.

— Unda P își modifică morfologia în conducerile D_1, D_2 și în precordialele stîngi, luînd aspectul de dublă cocoașă. Prima cocoașă a undei P este legată de activarea atrială dreaptă, iar a doua componentă reprezintă depolarizarea atrială stîngă.

— În conducerea precordială dreaptă — V_1 și uneori chiar V_2 — se poate ca unda P să fie difazică cu prima deflexiune mică și pozitivă iar a doua negativă și largă, cu durata ambelor deflexiuni peste valorile maxime normale.

— Raportul duratei undei P/durata segmentului PR are valori mai mari de 1,6 (fig. 3.24).

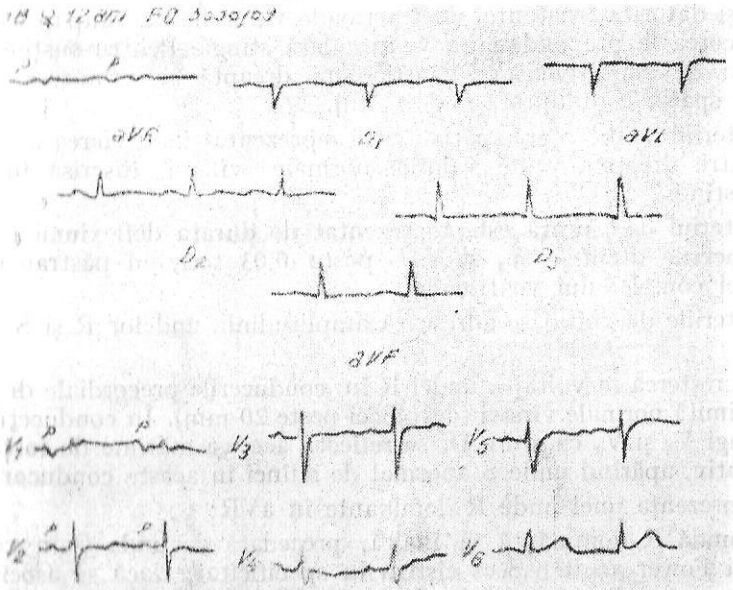


Fig. 3. 24. — Suprasolicitare atrială stîngă.

Suprasolicitarea biatrială se recunoaște prin asocierea criteriilor de suprasolicitare atrială dreaptă cu cele atriale stîngi, unda P îmbrăcînd în această situație următorul aspect:

— amplitudine mărită peste valorile normale (2,5 mm la sugar și 3 mm la copilul peste 1 an);

— durată peste limitele superioare normale (0,07 sec. pînă la 1—2 ani și 0,10 sec. după această vîrstă), cu asocierea modificărilor de morfologie din suprasolicitarea atrială stîngă.

Suprasolicitarea ventriculară. În cazul suprasolicitării ventriculare forțele electrice sînt îndreptate către ventriculul dominant, iar mărimea forței este în raport cu grosimea peretelui ventricular sau cu dilatarea cavității respective. Vectorul mediu ventricular în suprasolicitarea ventriculară dreaptă este dirijat către dreapta și anterior și în rare cazuri poate fi îndreptat și la dreapta și posterior. În suprasolicitarea ventriculară stîngă, vectorul mediu este orientat posterior și la stînga. Aceste modificări în mărimea vectorilor și în direcția lor vor duce la următoarele aspecte electrocardiografice:

— devierea axei electrice medii în plan frontal,

— modificarea configurației și amplitudinii undelor complexului ventricular, în special în plan orizontal;

— prelungirea duratei deflexiunii intrinsecoide (timpul de activare ventricular) în conducerile precordiale;

— modificări secundare de repolarizare ventriculară (segmentul ST și unda T) apărute în urma modificării procesului de depolarizare ventriculară.

Suprasolicitarea ventriculară dreaptă. Recunoașterea suprasolicitării ventriculare drepte este dificilă în perioada de sugar și de copil mic datorită preponderenței ventriculare drepte fiziologice în prima perioadă de viață, precum și datorită existenței unei perioade variabile de timp în care se produce trecerea la preponderența ventriculară stîngă. Pentru susținerea diagnosticului de suprasolicitare ventriculară dreaptă se urmăresc criterii de orientare spațială, de durată și de voltaj.

Criteriul de orientare spațială este reprezentat de divierea axei electrice medii către dreapta, peste valorile normale vîrstei, înscrisă în cadranul inferior stîng.

Criteriul de durată este reprezentat de durata deflexiunii intrisecoide în conducerile drepte — V_1 și V_2 — peste 0,03 sec., cu păstrarea normală la duratei complexului ventricular.

Criteriile de voltaj se adresează amplitudinii undelor R și S și constau în:

— creșterea în voltaj a undei R în conducerile precordiale drepte peste valorile limită normale vîrstei (de obicei peste 20 mm). În conducerile precordiale stîngi V_5 și V_6 ca și în D_1 se reflectă aceeași mărime de forță însă, în sens negativ, apărînd unde S anormal de adînci în aceste conduceri;

— prezența unei unde R dominante în aVR; ;

— undă R dominantă și înaltă, precedată de unda *Q* în conducerea V_1. După Fower acest aspect cîștigă în specificitate dacă se asociază și cu semne de suprasolicitare atrială dreaptă. În schimb Guntheroth nu acordă aspectului qR o mare specificitate, susținînd că se poate întîlni și în cazurile normale, dar care prezintă o deviere către stînga a vectorului inițial. În primele 7 zile de viață aspectul qR în V_1 se poate întîlni în mod normal în 10% din cazuri;

— raportul R/S peste valorile normale, supraunitar, în conducerile precordiale drept și subunitar în conducerile precordiale stîngi, cu condiția ca unda R să aibă o amplitudine de peste 5 mm;

— modificări secundare de repolarizare în conducerile precordiale drepte. Unda T pozitivă după a 4-a zi de viață pînă la 8 ani în conducerea V_1 reprezintă un semn de suprasolicitare ventriculară dreaptă, semn ce cîștigă în specificitate dacă se asociază cu aceeași undă T pozitivă și în conducerile extreme drepte (V_3R, V_4R) (cu condiția ca unda T să fie pozitivă și în precordialele stîngi).

Recunoașterea suprasolicitării ventriculare drepte de tip sistolic este dificil de făcut la copil, iar pentru perioada de nou-născut nici nu se poate face. Se consideră ca suprasolicitare de tip sistolic cazurile pe care pe electrocardiogramă apar modificări marcate de repolarizare în conducerile precordiale drepte. Segmentul ST este subdenivelat, unda T este inversată la care se asociază și o undă R înaltă (fig. 3.25).

În suprasolicitarea ventriculară dreaptă de tip diastolic se întîlnesc următoarele aspecte electrocardiografice:

— complexe ventriculare în conducerile precordiale drepte cu aspect polifazic de tip rsR', rsr's' sau rSR';

— undă S lărgită și crestată în D_1 și aVL, asociată cu o undă R împăstată și lărgită în aVR;

— unda S lărgită în V_6;

— unda R în V_2 de amplitudine mărită prezentînd una sau mai multe crestături;

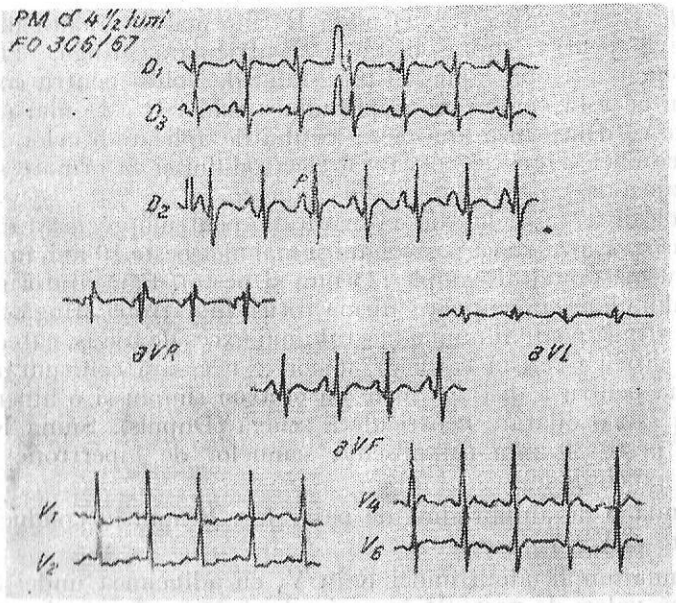


Fig. 3. 25. — Suprasolicitare ventriculară dreaptă tip sistolic.

— repolarizare ventriculară normală atît în plan frontal cît și în plan orizontal;

— axă QRS normală sau puțin deviată la dreapta.

Suprasolicitarea ventriculară stîngă. În cadrul suprasolicitării ventriculare stîngi intră în discuție de asemenea criteriul de orientare spațială și de

durată, dar criteriul cu cea mai mare pondere în susținerea diagnosticului este acela de voltaj.

Criteriul de orientare spațială indică axa electrică medie QRS deviată la stînga cu valori peste 0^0 (între 0^0 și -90^0), înscriindu-se în cadranul superior drept. Din acest motiv, după unii cardiologi, termenul „axă superioară" este preferabil aceluia de „deviere la stînga a axului electric" și este justificat cînd QRS este negativ în aVF (ax mai negativ decît $-30°$). La sugari numai prezența unei devieri a axei spre stînga poate fi un indiciu de suprasolicitare ventriculară stîngă, cu corectivul că în rare cazuri (1—2% din cazuri) se poate întîlni normal o deviere a axei la stînga în prima lună de viață. Devierea axială la stînga cîștigă în specificitate dacă se asociază cu rotația anteorară (QS_3 în conducerea standard) și cu zona de tranziție deplasată la dreapta (V_1, V_2).

Criteriul de durată se realizează prin prelungirea duratei deflexiunii intrinsecoide peste valorile normale de 0,045—0,05 sec. în conducerile precordiale stîngi — V_5.

Criteriile de voltaj după care se recunoaște o suprasolicitare ventriculară stîngă sînt formate din următoarele elemente:

— Prezența unei unde Q profunde în conducerile precordiale stîngi — V_5 și V_6 cu valori de peste 4 mm la copilul peste 1 an și de peste 2 mm la sugar însoțită de o undă R cu amplitudine de peste 15 mm și asociată cu prezența unei unde S în V_1;

— Unde R înalte în D_1, aVL și în special în V_5 și V_6 peste valorile limită normale ale vîrstei respective. O undă R anormal de înaltă în V_6 poate fi semnificativă pentru suprasolicitarea ventriculară stîngă. Trebuie însă, făcută o remarcă asupra aplicării criteriului de voltaj pentru conducerea V_6 deoarece în această conducere amplitudinea undei R este mai mică decît în conducerea V_5. Din cauza apropierii locului de aplicare a celor 2 electrozi se pot produce unele erori de aplicare a electrodului și ca urmare să se înregistreze voltaje false;

— Folosirea tabelelor de normalitate pentru aprecierea undei R este absolut necesară, pentru că peste 4 ani și mai ales peste 10 ani, în precordialele stîngi se întîlnesc unde R ample (25 mm și peste). Fără ajutorul tabelelor și a contextului clinic nu se poate afirma totuși hipertrofia stîngă. De exemplu, hipertrofia stîngă poate fi numai efectul unui exces de tonus, catecolaminergic la această vîrstă (eretism cardiac), uneori e necesară confruntarea cu echocardiograma pentru a distinge între un eretism simplu și o hipertrofie parietală stîngă sau o dilatare ventriculară stîngă (Dupuis). Suma $R_2 + R_3$ este patologică peste 30 mm (în absența semnelor de hipertrofie ventriculară dreaptă în precordiale).

— Unda S de amplitudine de peste 15—20 mm în conducerile precordiale drepte — V_1, V_2;

— Suma amplitudinii undei R în V_5 cu adîncimea undei S în V_1 trebuie să aibă valori de peste 35 în perioada de nou născut, de peste 40 între 1 lună și 7 ani și de peste 45 după 7 ani. Veck consideră că prezența acestui criteriu (indicele Sokolov Lyon) se întîlnește constant la copil în suprasolicitarea ventriculară stîngă;

— Raportul R/S în conducerile precordiale drepte — V_1 este subunitar în primii 3 ani și se înscrie cu valori și mai mici sub 0,40 peste această vîrstă. În conducerile precordiale stîngi V_5 va avea valori mai mari, peste

limitele normalului. Acest raport nu este semnificativ decît coroborat cu celelalte elemente din criteriile de voltaj;

— Modificările secundare de repolarizare se evidențiază prin subdenivelarea segmentului ST și prezența unei unde T negative în conducerile stîngi cu ST supradenivelat și unda T pozitivă, mai mult sau mai puțin amplă, în V_1—V_3 (în aceste din urmă derivații, aceste modificări apar mai devreme decît modificările din V_5—V_6). Inversarea (negativarea) undei T în V_5—V_6 indică fie o hipetrofie VS, fie o boală endomiocardiacă (ex., fibroelastoza).

Aplatizarea lui T în V_5—V_6 poate avea o valoare dacă raportul R/T depășește 10 (Dupuis)

Suprasolicitarea de tip sistolic (fig. 3.26) se va evidenția printr-o deviere a axei electrice în cadrul superior drept (deviată la stînga), prin absența sau amplitudinea mică a undei Q în conducerile D_1, D_2, V_5 și V_6 ca și prezența tulburărilor secundare de repolarizare în conducerile precordiale stîngi (unda T plată sau negativă în V_5, V_6, D_1, D_2 cu o undă T de sens normal în conducerile precordiale drepte).

Suprasolcitarea diastolică (fig. 3.27) va putea fi susținută în cazurile în care axa electrică QRS se înscrie în normalul vîrstei, unda Q în conducerile precordiale stîngi are o adîncime de peste 2 mm la sugar și de peste 4 mm la copil, sînt prezente criteriile de voltaj legate de unda R și S iar unda T este de sens normal în conducerile stîngi.

Suprasolicitarea biventriculară. Suprasolicitarea biventriculară nu are criterii sigure de recunoaștere (Grant).

Diagnosticul de suprasolicitare biventriculară e mai dificil decît acela de solicitare izolată (VD sau VS). Uneori numai unul din ventriculi poate fi diagnosticat ca fiind „hipertrofiat", iar alterori — cînd vectorii (VD și cei ai VS) se anulează între ei — ECG poate fi interpretată ca normală.

Elemente de susținere a diagnosticului se bazează pe analiza comparativă a amplitudinii undelor complexului QRS din conducerile precordiale. Cu aceste rezerve se poate susține suprasolicitarea biventriculară în următoarele situații (fig. 3.28). :

— Existența unor complexe QRS de amplitudine anormal de mari, atît în conducerile precordiale drepte cît și stîngi;

— fenomenul Katz-Wachtel (unde R + S într-una sau două din conducerile de tranziție (V_3, $V_4 \geqslant 70$ mV);

— unde R și S mari, difazice în conducerile precordiale medii V_3, V_4 suma lor fiind peste 50 mm;

— semne ECG de suprasolicitare ventriculară dreaptă asociate cu o undă Q peste valorile de 2 mm și respectiv 4 mm, cu unda R amplă și inversarea sensului undei T (negativă) în conducerile precordiale stîngi;

— semne de suprasolicitare ventriculară stîngă asociate cu unde R de amplitudine mărită V_1 și V_2;

— aspect electrocardiografic normal dar cu semne clinice și radiologice de cardiomegalie.

Lucrări mai noi (J. Liebman, R. Plonsey in Heart disease in infants, children and adolescents, ed. a II-a, 1977, de A. J. Moss) recomandă evitarea întrebuințării criteriilor: deflexiune intrinsecoidă și suprasolicitare sistolică și diastolică.

11.967

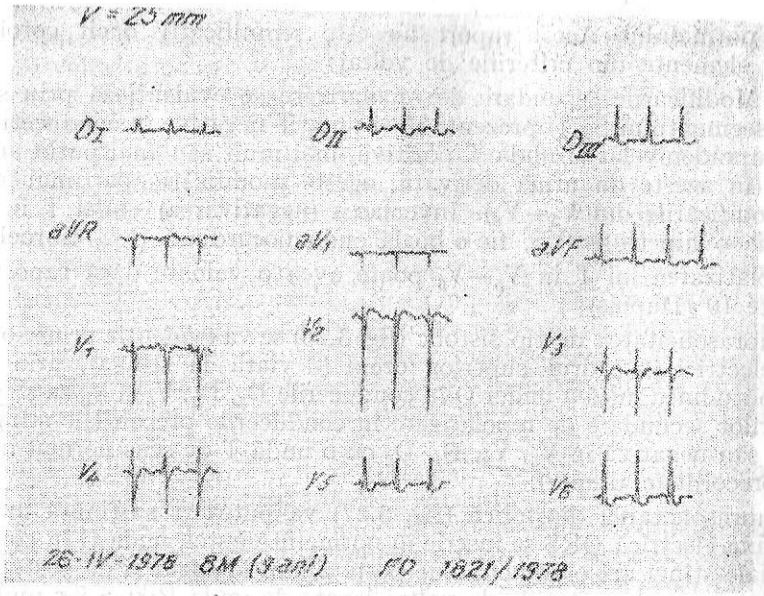


Fig. 3. 26. — Suprasolicitare ventriculară stîngă tip T sistolic

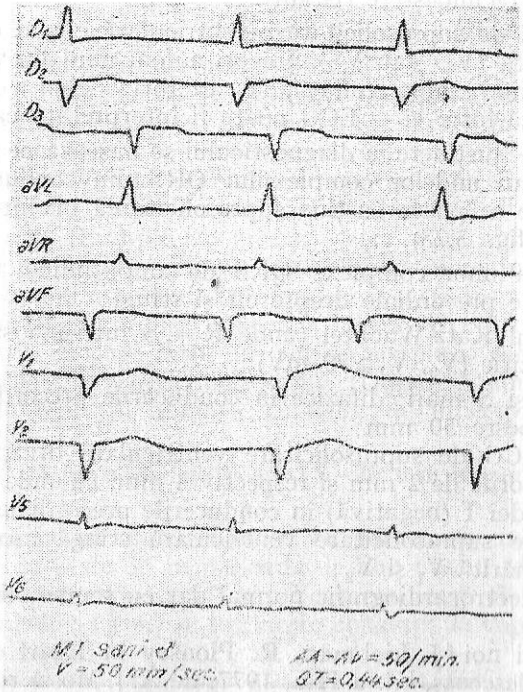


Fig. 3.27. — Suprasolicitare ventriculară stîngă tip diastolic

Deflexiunea intrisecoidă nu are nici o bază teoretică pentru a fi utilizată drept criteriu de suprasolicitare, deoarece conducerile precordiale stîngi nu sînt ale VS; ele reflectă vectorul cardiac al întregului cord.

Suprasolicitarea sistolică și diastolică (Cabrera și Monroy, 1952) sînt concepte mai mult electrocardiografice decît hemodinamice. În prezent, se

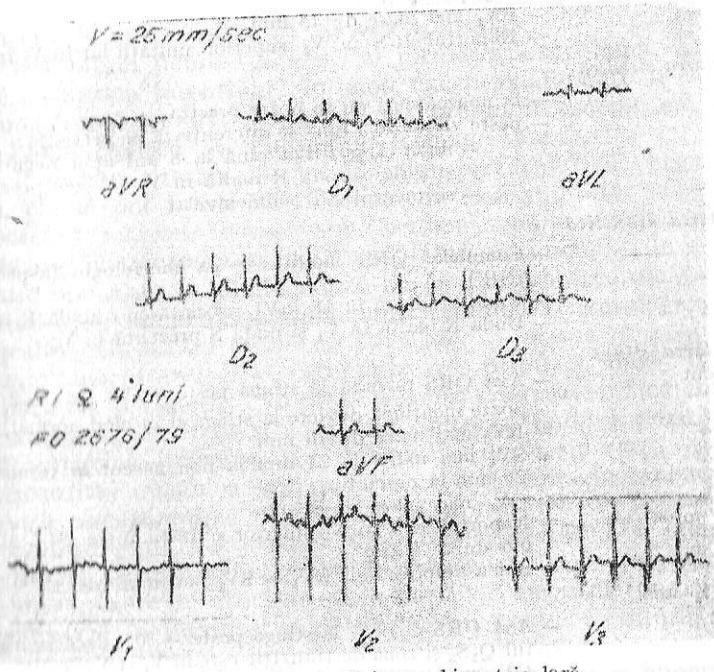


Fig. 3.28. — Suprasolicitare biventriculară

consideră că suprasolicitarea diastolică se corelează mai bine cu hipertrofia moderată, în vreme de suprasolicitarea sistolică se corelează cu hipertrofia severă.

Tabelul 3. 8

Criteriile de suprasolicitare ventriculară dreaptă și stîngă — după Rowe, Nehrizi și Nadas, (modificate)

Suprasolicitare dreaptă

— nou născut
- qR sau qr în V_1 după 4—7 zile
- RV_1R mai mare de 19 mm
- RV_1 mai mare de 28 mm
- SV_6 mai mare de 11 mm
- TV_1 pozitiv după 4 zile cu unda T pozitivă în V_5 și V_6

— între 1—18 luni
- Axa QRS mai mare de + 110° (cadranul inferior stîng)
- TV_1 pozitivă cu unda T pozitivă în V_5 și V_6
- qR în V_1
- RV_1 mai mare de 20 mm
- Raportul R/S în V_1 peste valorile normale, mai mare de 2 iar în V_5 mai mic de 1

(continuare tabelul 3.8)

— între 18 luni — 16 ani

— Axa QRS mai mare de + 110° (deviere la dreapta în cadranul inferior stîng)
— qR în V_1
— TV_L pozitivă pînă la 8 ani apoi negativă cu unda T pozitivă în V_5 și V_6
— RV_1 mai mare de 15 mm
— Raportul R/S în V_1 superior unității iar în V_5 inferior unității

Suprasolicitarea sistolică

— la nou-născuți nu se poate preciza
— peste vîrsta de 1 lună se diferențiază pe prezența:
  — unda T pozitivă pînă la 8 ani apoi negativă, întovărășită de o undă R înaltă în V_1
  — segmentul ST subdenivelat

Suprasolicitarea diastolică

— Complexe QRS modificate ca morfologie (aspect rsR', rsr', rSR'),
— Unda S adîncă în D_1, aVL asociată cu o undă R înaltă în aVR
— Unda R înaltă în V_1 și unda S prezentă în V_6

Suprasolicitarea stîngă

— Nou născut

— Axa QRS deviată la stînga peste + 30° (în 1—2 din cazuri se poate menționa deviere la stînga și în mod normal)
— RV_6 mai mare de 16 mm
— SV_1 mai mare de 21 mm la nou născut la termen și superior 26 mm la prematur
— QV_6 mai mare de 2 mm
— Raportul R/S în V_1 inferior unității între 2—7 zile și inferior 0,6 după 7 zile
— Suma amplitudinii $RV_5 + SV_1$ mai mare de 35

— între 1—18 luni

— Axa QRS deviată la stînga peste + 30°, dacă se asociază aspectul Q_1S_3 și zona de tranziție este în V_1 și V_2
— QV_6 mai mare de 4 mm
— RV_6 mai mare de 20 mm
— SV_1 mai mare de 15—20 mm
— Raportul R/S sub 0,4 în V_1
— Suma $RV_5 + SV_1$ mai mare de 40

— între 18 luni și 16 ani

— Axa QRS deviată la stînga cu valori negative, dacă se asociază cu aspectul Q_1S_3 și zona de tranziție este în V_1 și V_2
— QV_6 mai mare de 4 mm
— RV_6 mai mare de 20 mm
— SV_1 mai mare de 15—20 mm
— Raportul R/S în V_1 mai mic de 0,40
— Suma $RV_5 + SV_1$ mai mare de 40—50
— Tulburări de repolarizare în D_1, aVL, V_5, V_6

Suprasolicitare sistolică

— Devierea axei QRS peste + 0° (la stînga)
— Q absentă sau de amplitudine mică în D_1, D_2, V_5, V_6
— Unda T plată sau negativă în D_1, D_2, V_5, V_6 cu unda T de sens normal în V_1, V_2

Suprasolicitarea diastolică

— Axa QRS în limite normale
— Q în V_6 superior 2 mm la sugar și 4 mm la copil
— T amplă ascuțită în D_1, D_2, V_5, V_6
— Criteriile de voltaj ale undei R în V_5, V_6 și S în V_1, V_2

3.2.2.2.2. Alterările primare ale repolarizării ventriculare

În aceste cazuri rezultă anomalii ale fazei de repolarizare ST—T—U care nu sînt consecința unei depolarizări anormale (ca de exemplu în suprasolicitări, blocurile de ramură sau sindroamele de preexcitație), ci sînt consecința unei alterări a gradientului ventricular.

Ele apar cînd metabolismul celulei miocardice e alterat (hipoxie, ischemie, hipoglicemie) sau în tulburări ale electroliților.

Rolul sistemului neurovegetativ, al mediatorilor chimici, al hormonilor, este de asemenea important; în mod excepțional poate fi vorba de o anomalie congenitală (sindromul Jervell QT prelungit, asociat cu surditate, sindromul Lange-Nielsen și sindromul Romano-Ward).

Întrucît aceste alterări corespund unor perturbări ale permeabilității membranei, ele se pot însoți de tulburări de excitabilitate sau conducere.

Ischemie și ischemie-leziune sînt termeni convenționali, descriptivi, fără semnificație histologică sau fiziologică (Dupuis și colab.). În afara ischemiei coronare, ele apar în multe cauze de suferință miocardică: inflamația severă, intoxicație, surmenaj hemodinamic, tulburări neurologice (hemoragie meningeală). Ele nu au nici o specificitate.

Ischemia subepicardică se caracterizează printr-o undă T negativă, profundă, ascuțită și simetrică, în dreptul zonei interesate; dacă zona e localizată, derivațiile opuse înregistrează, din contra, o undă T pozitivă, amplă, ascuțită și simetrică (imagine „în oglindă"); dacă suferința epicardică e difuză (pericardită) imaginea va fi peste tot aceeași (imagine „concordantă").

Leziunea subepicardică realizează o supradenivelare convexă în sus a lui ST, focalizată sau concordantă, după etiologie. Asociația celor 2 aspecte (leziune-ischemie subepicardică) poate fi focalizată, de origine coronară, ischemică, caz în care se asociază cu o undă de necroză (undă Q mare și profundă sau QS) în infarctul miocardic; sau poate fi difuză, traducînd de obicei o pericardită.

Leziunea — ischemie subendocardică difuză traduce o anomalie metabolică, fără nici o specificitate; segmentul ST e subdenivelat, concav în sus; spațiul QT poate fi alungit; dacă este scurt (aspect de cupulă), evocă un efect digitalic. Dacă leziunea ischemie endocardiacă e focalizată, unda de leziune subendocardică apare mai ales pe ECG de efort, în V_5—V_6, traducînd o ischemie funcțională a VS (de exemplu, în stenozele aortice).

ECG în tulburările metabolice. Hiperkaliemia se traduce prin turtirea undei P, lărgirea PQ și a QRS, unda T amplă și ascuțită; hipokaliemia deprimă ST, inversează unda T, alungește QT și crește amplitudinea lui U.

Hipercalcemia scurtează spațiul QT, hipocalcemia îl alungește. Drogurile cardiotrope (chinidina, amiodarona) modifică repolarizarea prin perturbarea permeabilității membranei miocardice la diferiți electroliți.

Blocurile de ramură sînt tratate la capitolul tulburărilor de ritm și de conducere (vezi pag. 719).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. CABRERA E., MONROY J.R. — Systolic and diastolic looking of the heart — Electrocardiographic data — *Amer. Heart J.*, 1952, 13, 669.
2. GERARD R., LASRY, F., SEICHTER J. — Étude de l'electrocardiogramme normal de l'enfant *Arch. Mal. Coeur* — 1964, 57, 176.

3. GUNTEROTH W.G. — Electrocardiographie chez l'enfant Ed. Maloine, Paris — 1968.
4. KEEN E.N. — Postnatal developpment of the human cardiac ventricles, *J. Anat*, 1955, 89, 484.
5. KRUPP M.A., SWEET N.J., JAEWIZ E., BIGLIERI E., ROER.L. Physician's Handbook, Lange Medical Publications, Los Altos, 1973.
6. PRIȘCU R., MAIORESCU M., SERAFIM N. — Elemente de electro-cardiografie pediatrică, Edit. Medicală București, 1971.
7. SEICHTER J., LASRY P., GERARD R., JOUVE A. — Le rapport R/S en V_1 et V_6 chez l'enfant normal, *Arch. Mal. Coeur*, 1969, 62, 1072.
8. VLACICU R., DUDEA C. — Diagnosticul bolilor cardiovasculare, Edit. Medicală, București, 1979.
9. ZIEGLER R.F. — Electrocardiographic studies in normal infants and children — Ed. Thomas Springfield.

3.2.3. FONOCARDIOGRAFIA

MIRCEA MAIORESCU, MIRCEA STAMATE, MARIANA MĂRDĂRESCU

Fonocardiografia (f.c.g.) reprezintă metoda de înregistrare a zgomotelor cardiace. Fără să se poată substitui unei auscultații competente care poate surprinde variații de finețe ale intensității și tonalității zgomotelor cardiace normale ori ale fenomenelor ascultatorii supraadăugate (uruitura diastolică, rugoasă din stenoza mitrală, suflul diastolic aortic cu timbru dulce, aspirativ etc.), f.c.g. poate aduce o serie de precizări în legătură cu durata zgomotelor sau situația lor în ciclul cardiac (în special zgomotele trei și patru), succesiunea cronologică a zgomotelor și suflurilor, mai ales la frecvențe cardiace rapide, și deci în special la copil. De asemenea f.c.g. este utilizată cu succes pentru diagnosticul diferențial, cum ar fi, de exemplu, între un galop presistolic și dedublarea primului zgomot sau pentru diferențierea unui clacment de deschidere de zgomotul trei. Pe lîngă aceste considerente, utilitatea f.c.g. constă în aceea că reprezintă un mijloc de urmărire în timp a unor fenomene acustice, oferind posiblitatea verificării grafice (deci mai obiective) a evoluției unei afecțiuni precum și a eficienței terapiei medicale ori chirurgicale aplicate.

3.2.3.1. ZGOMOTELE CARDIACE NORMALE

a) Zgomotul I (ZI) sau zgomotul sistolic este sincron perioadei de debut a contracției ventriculului stîng și ventriculului drept, începutului perioadei de ejecție a ventriculului drept și a celui stîng și este alcătuit din patru componente principale (fig. 3.29):

— vibrațiile inițiale cu frecvență și amplitudine mică a căror geneză este atribuită începutului contracției miocardului în faza protoizovolumetrică în care geometria ventriculară se transformă brusc în vederea ejecției sistolice (faza de mulaj);

— vibrațiile ample, cu frecvență mare (M_1) produse de punerea în tensiune și închiderea valvulelor mitrale și respectiv de „lovirea" pereților ventriculului stîng și a „diafragmei" valvulare de către sîngele pus sub tensiune;

— un al doilea grup de vibrații cu amplitudine mare (T_1) ce survin la aproximativ 0,02—0,03 sec. după M_1. Acest grup de vibrații este atribuit decelerării bruște a sîngelui în momentul închiderii valvulelor tricuspide și, după toate probabilitățile, zgomotului pe care-l face ejecția inițială a sîngelui către vasele mari;

— grupul vibrațiilor cu amplitudine și frecvență mică ce au la origine mișcarea accelerată a sîngelui în vasele mari.

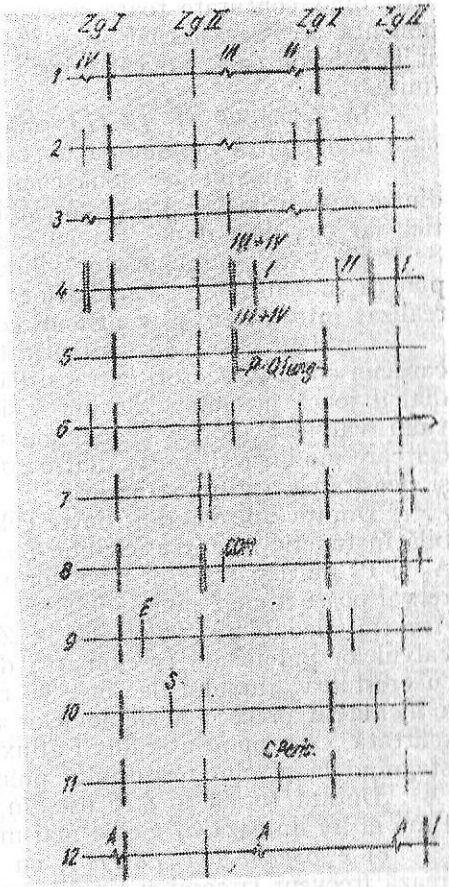


Fig. 3. 29. — Reprezentare schematică a zgomotelor cardiace normale și anormale:

1 — zgomote cardiace normale; 2— accentuarea auditivă a Z IV (galop presistolic); 3 — accentuarea Z III (galop protodiastolic); 4 — galop de sumație (Z III + Z IV); 5—galop de sumație prin ialungirea conducerii a — v; 6 — galop dublu (ritm în 4 t mpi); 7 — dedublare Z II (a componentelor A și P); 8 — ritm în 3 timpi prin perceperea clacmentului de deschidere a mitralei (CDM); 9 — clic sistolic de ejecție (E); 10 — clic telesistolic (S); 11 — clacment diastolic pericardic; 12—bloc a-v complet.

La copil durata Z.I este mai scurtă (în medie 0,10 sec.) față de adult (0,15 sec.), iar ca o consecință a peretelui toracic mai subțire, amplitudinea oscilațiilor este adesea mai mare.

Intensitatea Z.I depinde de factori cardiaci și extracradiaci. Dintre factorii cardiaci o impotranță deosebită o joacă:

— poziția valvulelor atrioventriculare la începutul sistolei; cînd valvulele sînt larg deschise închiderea lor produce un zgomot intens, cînd foițele valvulare sînt parțial închise intensitatea este mai redusă;

— starea contractilității ventriculare condiționează viteza de creștere a presiunii intraventriculare, constituind astfel un factor determinant al intensității Z.I. Accelerarea vitezei de creștere a presiunii intraventriculare (așa cum se întîmplă la tineri, în efort, în sarcină, în sindrom hiperkinetic etc.) întăresc Z.I, în timp ce scăderea vitezei îi diminuă intensitatea (miocardiopatii, mixedem etc.).

Dintre factorii extracardiaci grosimea peretelui toracic, lichidul intrapleural, emfizemul pulmonar pot afecta intensitatea tuturor zgomotelor cardiace.

Zona de elecție pentru întregistrarea Z.I este regiunea apexiană unde apar bine conturate toate componentele zgomotului, cu predominanță componenta M_1; parasternal stîng (spațiul III-IV intercostal) componentele M_1 și T_1 se egalizează, iar către bază componentele Z.I sînt mai puțin bine definite.

b) *Zgomotul II (Z.II)* marchează începutul diastolei, fapt pentru care mai poartă denumirea de zgomot diastolic.

Acest zgomot are două componente cu amplitudine și frecvență mare dintre care prima (A_2) este corelată cu închiderea valvulelor semilunare aortice iar cea de-a doua (P_2) cu închiderea semilunarelor arterei pulmonare. Se implică în geneza acestor vibrații rapida decelerare a sîngelui, în timpul punerii în tensiune a sigmoidelor, la închiderea lor, gradientul de presiune realizat între artere și ventriculi constituind forța generatoare a vibrațiilor.

Ca și în cazul Z.I, intensitatea Z.II este condiționată atît de factori cardiaci cît și de factori extracardiaci. Dintre factorii cardiaci un rol primordial îl joacă presiunea din aortă și artera pulmonară și integritatea aparatului valvular (aortic și pulmonar). Factorii extracardiaci implicați sînt cei care modifică distanța dintre cord și peretele extern al toracelui, precum și densitatea acestor structuri.

Durata intervalului dintre cele două componente A_2 și P_2 este variabilă în funcție de fazele ciclului respirator. Astfel, în expir intervalul dintre A_2 și P_2 nu depășește în mod normal 0,02 sec, în timp ce în inspir acest interval poate ajunge pînă la 0,08 sec, media duratei lui fiind de 0,03—0,04 sec. Această dedublare fiziologică a Z.II este consecința întîrzierii închiderii valvulelor pulmonare (prelungirea duratei ejecției ventriculului drept, paralel cu creșterea afluxului de sînge ce are loc în inspir către inima dreaptă) și a închiderii precoce a sigmoidelor aortice (sistola ventriculară stîngă fiind scurtată, ca urmare a scăderii afluxului de sînge către inima stîngă, aceasta stagnînd la nivelul teritoriului pulmonar).

Durata totală a Z.II este în medie 0,10—0,12 sec. dar la copii sub 4 ani el nu durează în medie mai mult de 0,04—0,05 sec.

c) *Zgomotul III (Z.III)*, cu o durată de 0,04—0,05 sec., se înregistrează frecvent la copii și tineri ca o vibrație cu frecvență joasă la un interval de 0,16±6 sec. după A_2. Acest zgomot, care apare la începutul diastolei către sfîrșitul umplerii ventriculare rapide, este atribuit punerii în tensiune a cordajelor tendinoase și a aparatului valvular ca și distensiei bruște a pereților ventriculari de către afluxul important de sînge ce are loc în acest interval. Creșterea afluxului venos (așa cum se întîlmpă în efortul fizic, stări febrile, manevra Trendelenburg etc.) poate induce apariția zgomotului III ori creșterea amplitudinii lui. Creșterea amplitudinii Z.III poate fi notată însă și în insuficiența cardiacă sau în miocardite.

Sediul de elecție pentru înregistrarea Z.III este regiunea apexiană, în special în decubit lateral stîng.

d) *Zgomotul IV (Z.IV)* (fig. 3.29) nu se poate auzi în condiții normale, dar poate fi înregistrat ca o vibrație cu amplitudine și frecvență mică la sfîrșitul diastolei ventriculare (presistolic) în cursul sistolei atriale după unda P pe ECG. În geneza acestei vibrații este implicată vibrația pereților

ventriculari, atunci cînd volumul ventricular crește ca urmare a fluxului rapid de sînge ce are loc în urma sistolei atriale.

Acest zgomot poate fi înregistrat cu precădere la apex (dar și în spațiul II intercostal drept) ca o vibrație plasată între sfîrșitul undei P și începutul undei Q pe ECG.

3.2.3.2. ANOMALII ALE ZGOMOTELOR CARDIACE

a) Zgomotul I. Creșterea amplitudinii zgomotului I peste limitele fiziologice la copil este cel mai adesea întîlnită în stenoza mitrală. În acest caz, din cauza stenozei, în momentul debutului sistolei ventriculare presiunea din atriul stîng depășește presiunea din ventriculul stîng, ceea ce are drept consecință menținerea deschisă a orificiului mitral la începutul sistolei ventriculare, închiderea valvulelor fiind întîrziată pînă cînd ventriculul stîng dezvoltă o presiune suficientă pentru a depăși presiunea crescută din atriul stîng.

Scurtarea intervalului dintre contracția atriilor și ventriculilor manifestată electrocardiografic prin scurtarea intrevalului P-R, produce întărirea zgomotului I, prin închiderea mai rapidă a valvulelor atrioventriculare complet deschise la începutul contracției ventriculare inițiată precoce. Tahicardiile în general, indiferent de etiologia lor (anemii, hipertiroidii), *by-pass*-ul atrioventricular și bătăile ectopice pot fi însoțite de întărirea zgomotului I.

Diminuările de amplitudine ale zgomotului I pot fi consecința creșterii diastolice a presiunii intraventriculare din insuficiența ori stenoza aortică, situație în care are loc o închidere prematură a valvulelor mitrale.

Alungirea conducerii atrioventriculare între 0,20—0,26 sec., permițînd închiderea valvulelor atrioventriculare înainte de sfîrșitul perioadei de contracție izometrică a ventriculului stîng, adică înainte de creșterea bruscă a presiunii intraventriculare are drept consecință o scădere a intensității zgomotului I. Creșterea lentă a presiunii intraventriculare stîngi în cursul perioadei de contracție izovolumetrică, ca urmare a unui bloc de ramură stîngă, este o altă cauză ce poate determina scăderea amplitudinii zgomotului I.

b) *Zgomotul II.* Modificările patologice ale zgomotului II țin în special de dedublarea acestuia și de modificările amplitudinii componentelor sale (fig. 3.30).

Există o serie de situații în care una dintre cele două componente ale zgomotului II își poate mări amplitudinea, fonocardiograma asociată cu o carotidogramă fiind metoda care indică cu precizie care dintre cele două componente este cea cu amplitudinea crescută.

Creșterea intensității zgomotului II poate fi consecința unor factori care favorizează transmisia sunetului către peretele toracic ori determină apropierea inimii de peretele anterior al toracelui. Dilatarea aortei ori a arterei pulmonare, ori creșterea presiunii în unul din aceste vase, este de asemenea asociată cu intensificarea selectivă a lui A_2 ori P_2.

În mod obișnuit componenta P_2 își are maximum de intensitate în focarul de auscultație al arterei pulmonare, deși ea este ceva mai mică decît componenta A_2. La copil componenta P_2 are maximum de amplitudine, aceasta diminuînd cu vîrsta. Atunci cînd P_2 are amplitudine mai mare ca A_2 în focarul pulmonarei, ori atunci cînd P_2 apare la apex se poate afirma o întărire a zgomotului II, la originea căruia poate sta fie o hipertrofie ven-

triculară dreaptă (așa cum apare în defectul atrial), fie o creștere a presiunii în artera pulmonară.

Diminuarea intensității zgomotului II, ca urmare a scăderii amplitudinii uneia ori alteia dintre cele două componente, poate fi cauzată de pierderea elasticității uneia din valvule (ca în stenoza aortică sau pulmonară), de o diminuare a presiunii în aortă ori în artera pulmonară, ca și de creșterea distanței dintre originea suntelor și locul de înregistrare.

O reducere a amplitudinii A_2 se întîlnește tipic în insuficiența aortică cînd presiunea intraaortică diminuă rapid la începutul diastolei sau în cazul alterării performanței miocardice ce are drept consecință o diminuare a ratei de scădere a presiunii intraventriculare la începutul disatolei. De asemenea, o reducere a amplitudinii A_2 are loc în cazul unei stenoze aortice cu valvulele calcifiate sau în coarctația de aortă.

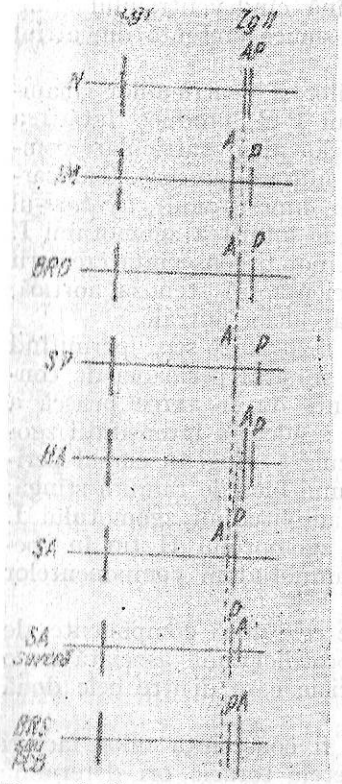


Fig. 3.30. — Reprezentare schematică a dedublării zgomotului II

N — normal; IM — insuficiență mitrală; BRD — bloc de ramură dreaptă; SP — stenoză pulmonară; HA — hipertensiune arterială; SA — stenoză aortică; BRS — bloc de ramură stîngă; PCB — persistența canalului Botal.

Reducerea amplitudinii componentei P_2 se observă în stenoza pulmonară moderată, pentru ca să dispară complet în cazul stenozei pulmonare severe ori în cazul tetralogiei Fallot.

Dedublarea zgomotului II poate fi afirmată în cazul prelungirii intervalului $A_2 - P_2$ peste 0,04 sec. în expirație. În inspirație intervalul dintre A_2 și P_2 poate fi în mod normal de 0,1 sec. (fig. 3.30).

La originea dedublării stă fie întîrzierea componentei P_2 (cel mai adesea), fie apariția precoce a componentei P_2.

Întîrzierea componentei P_2 poate fi datorată mai multor cauze:

— creșterea volumului sistolic al atriului drept, consecința unui defect septal atrial ori a unui defect septal ventricular;

— scăderea lentă a presiunii din artera pulmonară în prima parte a diastolei, așa cum se întîmplă în dilatația idiopatică de arteră pulmonară.

Dedublarea paradoxală a zgomotului II poate fi consecință fie a unei închideri întîrziate a valvulelor aortice după închiderea valvulelor pulmonare, fie a unei închideri precoce a valvulelor pulmonare înaintea celor aortice.

Întîrzierea închiderii valvulelor aortice poate avea loc într-o serie de situații:

— stenoza aortică — ca urmare a alungirii duratei sistolei ventriculare stîngi. Dedublarea apare atunci cînd gradientul de presiune este de peste 70 mm Hg;

— insuficiența aortică poate să prezinte o dedublare paradoxală a zgomotului II ca urmare a duratei prelungite a ejecției impusă de volumul sistolic crescut;

— închiderea prematură a valvulelor pulmonare poate sta la originea dedublării paradoxale a zgomotului II în cazuri mai rare (mixomul atriului drept, insuficiență tricuspidiană etc.).

c) *Galopul protodiastolic* reprezintă varianta patologică a Z.III fiziologic.

Așa cum s-a arătat mai sus, Z.III rezultă probabil ca urmare a vibrațiilor produse de peretele ventriculului stîng prin mișcarea rapidă de expansiune a acestuia la începutul diastolei. Producerea acestor vibrații presupune existența unui perete ventricular suplu capabil de expansiune rapidă; dar în alte cazuri tocmai complianța scăzută patologică a peretelui ventricular nu amortizează vibrațiile de umplere rapidă protodiastolică și generează un zgomot III amplu.

Afecțiunile cu debit cardiac crescut (anemie, hipertiroidism, etc.), afecțiunile ce prezintă o creștere rapidă a umplerii ventriculare protodiastolice (insuficiență mitrală, bloc a-v) ca și în cazurile în care are loc o dilatație cardiacă (insuficiența cardiacă congestivă) reprezintă toate cauze de apariție ale galopului protodiastolic.

d) *Galopul presistolic (galopul atrial)*. Așa cum am arătat, în cursul contracției atriale pot apare cîteva vibrații neperceptibile auditiv, apariția unui sunet semnificativ indicînd o stare patologică. Apariția lui patologică este asociată cu o contracție atrială crescută ce ejectează sîngele într-un ventricul la limita distensibilității, cu presiunea telediastolică crescută.

Peretele ventricular poate deveni mai puțin distensibil, rigid ca rezultat al hipertrofiei, al fibrozei, fibroelastozei, ori în cursul unor perioade de ischemie.

e) *Galopul de sumație*. Atunci cînd zgomotul III și zgomotul IV coexistă la același pacient și se suprapun în timp, ia naștere un zgomot mai intens denumit galop de sumație. Zgomotul ia naștere atunci cînd frecvența cardiacă este destul de rapidă încît să permită suprapunerea fazei de umplere rapidă protodiastolică cu contracția atrială a ciclului următor așa cum se întîmplă în tahicardiile supraventriculare.

3.2.3.3. SUFLURILE CARDIOVASCULARE

Suflurile sînt fenomene acustice produse în sistemul cardiovascular care se percep pe lîngă zgomotele cardiace fundamentale. Apar ca urmare a unor leziuni valvulare, miocardice, ale vaselor mari, sau pot apare numai ca urmare a unor modificări hemodinamice (fig. 3.31).

Mecanismul de producere este reprezentat în esență prin: modificarea curgerii sîngelui care nu mai este lineară sau laminară și devine turbulentă, făcînd vîrtejuri în anumite sectoare ale sistemului cardiovascular. Modificările se pot datora unor factori anatomici și funcționali.

Factorii anatomici pot fi reprezentați prin:

— strîmtare, care determină trecerea bruscă dintr-o porțiune mai largă într-o porțiune mult mai strîmtă;

— dilatare, adică trecerea bruscă dintr-o porțiune normală sau mai strîmtă într-o porțiune mai largă.

Fonocardiografic, se înregistrează ca accidente de durată ceva mai lungă ca zgomotele normale (peste 0,15 sec.), iar ca frecvență se pot determina

pe frecvențe medii și înalte (100—400 Hz) față de zgomotele normale care se înregistrează pe frecvențe joase.

a) Raportul suflu-ciclu cardiac. După raporturile pe care le au cu zgomotul I și zgomotul II, suflurile pot fi grupate în:

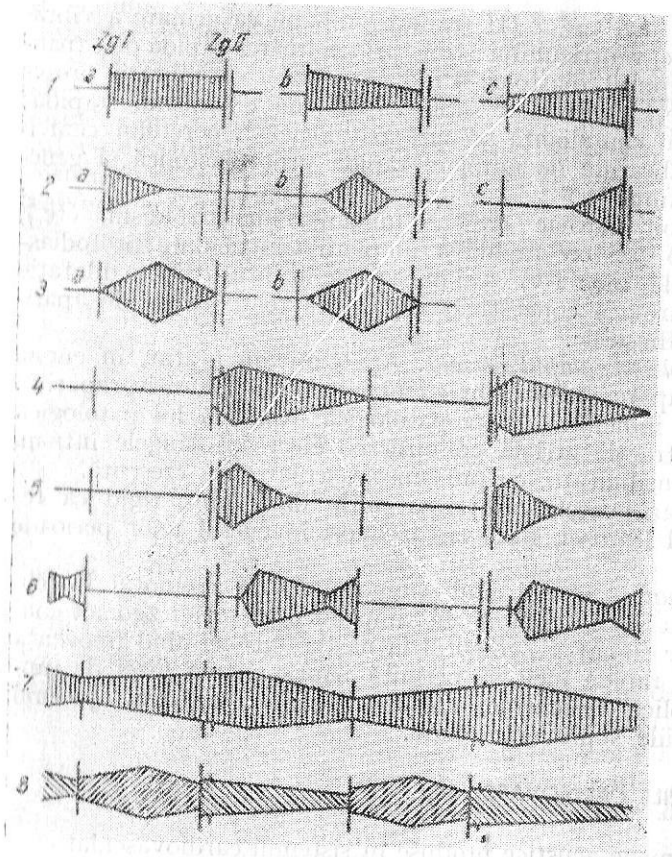


Fig. 3.31. — Reprezentare schematică a sufluriloi cardiace:

1 — suflu holosistolic: a) în piatou; b) descrescînd; c) crescînd; 2 — suflu protosistolic (a), mezosistolic (b), telesistolic (c); 3 — suflu sistolic de ejecție (romboidal); 4 — suflu diastolic lung, descrescînd; 5 — suflu protodiastolic; 6 — suflu mezodiastolic și suflu presistolic; 7 — suflu continuu sistolodiastolic, cu mecanism unic (în persistența canalului arterial); 8 — suflu sistolic și suflu diastolic (ex. stenoza și insuficiența aortică).

— sufluri sistolice care apar după zgomotul I și înainte de zgomotul II;

— sufluri diastolice, care apar după zgomotul II pînă la următorul zgomot I;

— sufluri sistolo-diastolice, înregistrate atît în sistolă cît și în diastolă (de exemplu, persistența de canal arterial).

Suflurile sistolice. În funcție de mecanismul de producere se deosebesc sufluri anterograde de ejecție și retrograde de regurgitare.

Suflurile anterograde de ejecție se produc în timpul perioadei de ejecție ventriculară. Debutul suflului este separat de Z.I prin perioada de contracție izovolumetrică. Condițiile hemodinamice de producere sînt reprezentate de: obstacol al căii de ejecție ventriculare (subvalvular, valvular, supravalvular), debit crescut prin calea de ejecție normală (DSA, vene pulmonare aberante, tahicardie, febră, hipertiroidie, anemie).

Suflurile sistolice retrograde de regurgitare încep cu Z.I pe care îl pot masca și se pot determina după componenta aortică (A_2), a Z.II. Condițiile

hemodinamice de apariție sînt reprezentate de trecerea sîngelui printr-o cale modificată anatomic între două cavități cu presiuni diferite (insuficiența mitrală, insuficiența tricuspidă, DSA) sau de închiderea anormală a orificiilor atrioventriculare prin disfuncția aparatului valvular (sindrom de suflu telesistolic prin valvă prolabantă, disfuncție de pilieri).

Suflurile diastolice. Ca și în cazul suflurilor sistolice se evidențiază sufluri diastolice anterograde de obstrucție și de debit, precum și sufluri diastolice retrograde de regurgitare. Condițiile hemodinamice în apariția suflurilor diastolice anterograde de obstrucție sînt reprezentate de existența unui obstacol la trecerea sîngelui din atriu în ventricul (stenoza mitrală, stenoza tricuspidă). Debutul grafic al acestor sufluri este la distanță de Z.II, după deschiderea mitralei sau a tricuspidei. Pot dura toată diastola, avînd și două întăriri, protodiastolică și presistolică. Suflurile diastolice anterograde de debit apar ca urmare a unui debit crescut prin orificiul a-v normal, în absența obstrucției: *shunt* stînga-dreapta (DSA, DSV, PCA) sau debit crescut (insuficiență mitrală, tricuspidă, boala Ebstein). Ultima categorie de sufluri diastolice sînt cele retrograde de regurgitare care apar prin incompetența valvulelor sigmoide din insuficiența aortică și pulmonară. Debutul grafic este imediat după componenta aortică în insuficiența aortică sau după componenta pulmonară a Z.II în insuficiența pulmonară.

Suflurile continue sistolo-diastolice apar în condiții hemodinamice care asigură gradient presional și curgere rapidă persistentă pe toată durata sistolei și a diastolei. Se identifică drept cauză de sufluri continue existența unui *shunt* între o cavitate cu presiune mare și o cavitate cu presiune scăzută. *Shunt*-urile extracardiace (PCA, fistulă aortopulmonară, fistulă arteriovenoasă pulmonară) și intracardiace (între aortă sau o arteră coronară și o cavitate cardiacă de obicei AD sau VD). O altă situație este reprezentată de suflurile continue datorite stenozelor arteriale severe din coarctația aortei sau din stenoza ramurilor arterei pulmonare.

b) *Durata suflurilor.* Din acest punct de vedere suflurile pot fi lungi, ocupînd în întregime sistola sau diastola, și scurte, ocupînd doar o mică parte din sistolă și diastolă.

Suflurile lungi ocupă toată sistola începînd cu Z.I și terminîndu-se la apariția Z.II. Între zgomote și suflu nu se mai înregistrează nici o pauză. Denumirea lor este de sufluri holosistolice sau pansistolice (insuficiența mitrală sau tricuspidă).

Suflurile scurte ocupă numai o mică parte din sistolă sau diastolă.

Suflurile scurte sistolice pot fi:

— *protosistolice* — situate la debutul sistolei continuînd Z.I, separate însă de Z.II;

— *mezosistolice* — situate la mijlocul sistolei, separate prin pauză atît de Z.I cît și de Z.II;

— *telesistolice* — situate la sfîrșitul sistolei continuîndu-se cu Z.II, net separate de Z.I printr-o pauză.

Suflurile scurte diastolice pot fi:

— *protodiastolice* — încep imediat după Z.II dar sînt separate de o pauză mare de Z.I;

— *mezodiastolice* — situate la mijlocul diastolei, separate prin pauză atît de Z.II cît și de Z.I următor;

— *presistolice* — situate la sfîrșitul diastolei în presistolă, chiar lipit de Z.I următor (suflu sau „uruitură" Flint din insuficiența aortică).

c) *Intensitatea suflurilor.* După modul de evoluție în intensitate se disting:

— sufluri continue (platou) care își mențin aceeași intensitate de la început pînă la sfîrșit (insuficiența mitrală);

— sufluri descrescînde sau crescînde a căror intensitate scade sau crește progresiv de la începutul pînă la sfîrșitul suflului (suflul telesistolic din prolapsul de valvă mitrală este un exemplu de suflu crescînd);

— sufluri „romboidale" a căror intensitate crește pînă la un maximum, apoi descrește (este caracterul comun suflurilor obstructive). Bibliografia, vezi pag. 536, după capit. 3.2.4.

3.2.4. METODE MECANOGRAFICE UZUALE DE EXPLORARE CARDIOVASCULARĂ

M. MAIORESCU, MIRCEA STAMATE, MARIANA MĂRDĂRESCU

Între metodele neinvazive de explorare, mecanofonocardiografia este una dintre cele de elecție în precizarea diagnosticului și evaluarea funcțională în practica de cardiologie în general și de cardiologie pediatrică în particular. Fără să se substituie metodelor clinice de diagnostic, mecanofonocardiografia permite vizualizarea unora din semnele exterioare ale activității cardiace, precum și cuantificarea lor, ceea ce are o deosebită utilitate pentru urmărirea în timp a evoluției funcției cardiace.

3.2.4.1. PULSUL CAROTIDIAN

Configurația normală a pulsului carotidian (fig. 3.32). Înregistrarea grafică a pulsului carotidian corespunde micilor modificări de volum care se produc o dată cu fiecare bătaie cardiacă la nivelul unui segment al arterei carotide, consecutiv variațiilor de presiune din interiorul vasului. Din pricina proximității carotidei de inimă și aortă, înregistrarea pulsului carotidian seamănă cu traseul de înregistrare a pulsului și presiunii intraaortice.

Graficul înregistrării pulsului carotidian începe uneori cu o undă mică pozitivă notată cu „*a*", corespunzătoare sistolei atriale și atribuite unei creșteri a presiunii în ventriculul stîng transmisă în arborele arterial. Urmează o porțiune rectilinie ce corespunde perioadei de contracție izometrică după care se marchează debutul brusc al unei pante ascendente. Acest punct de debut (notat cu „e") marchează începutul fazei de ejecție a ventriculului stîng și se continuă cu o pantă ascendentă ce atinge un vîrf în care probabil că ejecția este la maximum, maximum ce poartă denumirea de undă de percuție (p). Uneori se descrie pe parcursul pantei ascendente o mică bombare denumită undă anacrotă, dar aceasta este extrem de inconstantă. Unda de percuție este urmată de obicei de un platou ori de o depresiune moderată (colaps mezosistolic) urmat de o a doua undă de reflux (t) ca fiind datorită undei pulsatile reflectate ce revine din partea superioară a corpului. Morfologia undei de reflux depinde în bună măsură de tonusul vaselor periferice. Ultima parte a sistolei ventriculare este înregistrată sub forma unei

pante descendente relativ line și se sfîrșește brusc cu o adîncitură ce poartă denumirea de incizură dicrotă (id) sau catocrotă și care în mod convențional marchează închiderea valvulelor sigmoide. În realitate însă, incizura survine la 0,02—0,04 sec. după închiderea valvulelor sigmoide ale aortei marcată pe fonocardiogramă prin componenta aortică a zgomotului II. Intervalul de timp dintre incizura dicrotă și componenta aortică a zgomotului II poartă denumirea de timp de întîrziere.

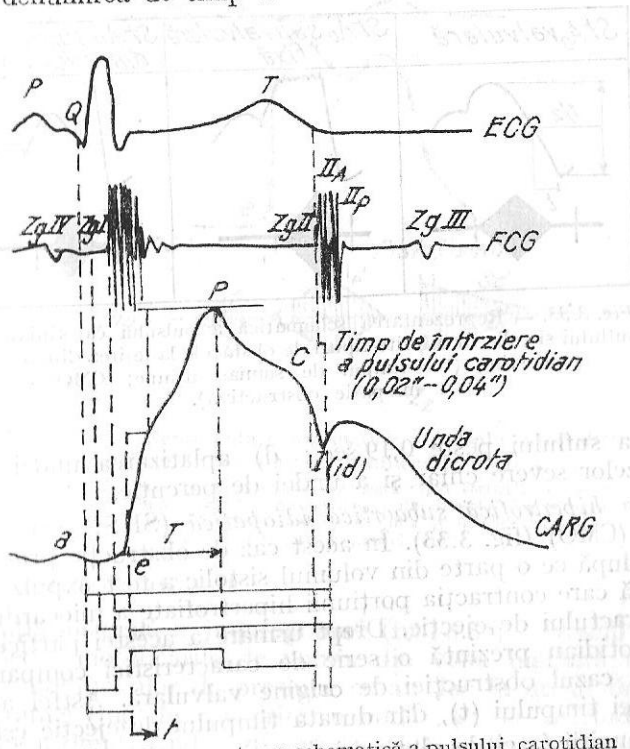


Fig. 3.32. — Reprezentarea schematică a pulsului carotidian normal (explicații în text)

La începutul diastolei, adică imediat după incizură, apare o undă mică pozitivă ce poartă denumirea de undă dicrotă (d) și care reprezintă o undă de reflux produsă de dilatarea pereților elastici arteriali după închiderea valvulelor sigmoide.

În vederea efectuării unor aprecieri mai precise asupra configurației pulsului carotidian, în practică, se pot utiliza o serie de măsurători care se pot aprecia astfel:

— *Timpul* de semiascensiune *(t)* este timpul necesar undei pulsatile să atingă o jumătate din înălțimea totală. Valoarea maximă a acestuia este de 0,04 sec.

— *Timpul de ascensiune (T)* este intervalul de timp cuprins între debutul undei pulsatile pînă la amplitudinea maximă a pulsului carotidian.

● *Utilitatea diagnostică a înregistrării pulsului carotidian. a) Diagnosticul și evaluarea unor afecțiuni val-*

vulare. Stenoza aortică (fig. 3.33), ca urmare a diminuării fluxului sanguin prin valvula aortică are loc o prelungire a ejecției ventriculare ca și o scădere a ratei inițiale de propulsie a sîngelui în arterele periferice. Dintre modificările pulsului carotidian în această circumstanță mai frecvent se întîlnesc: a) alungirea timpului (t) peste 0,046 sec.; b) *alungirea timpului de ejecție*; c) alungirea intervalului dintre debutul undei Q a ECG și maximum de

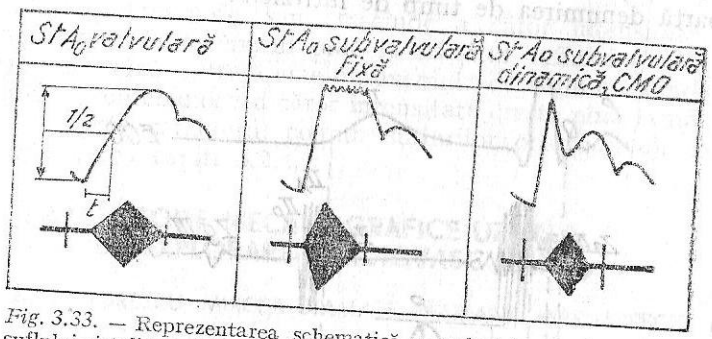


Fig. 3.33. — Reprezentarea schematică a pulsului carotidian și a suflului sistolic în diferite tipuri de obstacole la ieșirea din ventriculul stîng (t = timpul de semiascensiune; CMO = cardiomiopatie obstructivă).

intensitate a suflului peste 0,19 sec.; d) aplatizarea undei dicrote iar în cazul stenozelor severe chiar și a undei de percuție.

Stenoza hipertrofică subaortică idiopatică (SHSI) sau cardiomiopatia obstructivă (CMO) (fig. 3.33). În acest caz de obstrucție prin orificiul aortic apare doar după ce o parte din volumul sistolic a fost expulzat la începutul sistolei, după care contracția porțiunii hipertrofiate a miocardului determină obstrucția tractului de ejecție. Drept urmare a acestei particularități curba pulsului carotidian prezintă o serie de caracteristici comparative cu cele observate în cazul obstrucției de origine valvulară. Astfel are loc o scurtare a duratei timpului (t), dar durata timpului de ejecție este alungită ca urmare a alungirii fazei de platou și apariția unor unde suplimentare.

Insuficiența aortică. Patognomonic pentru această afecțiune valvulară este „pulsul bisferian" caracterizat prin prezența unor unde de percuție și de reflux ample separate una de alta printr-un adînc colaps mezosistolic (fig. 3.34). Geneza acestui tip de puls este datorită după toate probabilitățile afluxului de sînge mare și rapid din ventriculul stîng ce generează o undă de percuție precoce și amplă, urmată de o scădere importantă a presiunii pulsului înainte de înscrierea unei unde de reflux normale. Din cauza defectului de închidere a sigmoidelor, incizura dicrotă lipsește.

Insuficiența mitrală. Modificările pulsului carotidian apar în condițiile în care există un grad semnificativ de insuficiență mitrală. Curba pulsului evidențiază o pantă ascendentă rapidă ce atinge unda de percuție urmată de o porțiune descendentă rapidă în ultima parte a sistolei. Timpul (t), timpul de ascensiune (T) și timpul de ejecție sînt scurtate. La originea

acestor modificări este incapacitatea ventriculului stîng de a realiza ejecția sîngelui către aortă în ultima parte a sistolei, ca urmare a importantului reflux retrograd.

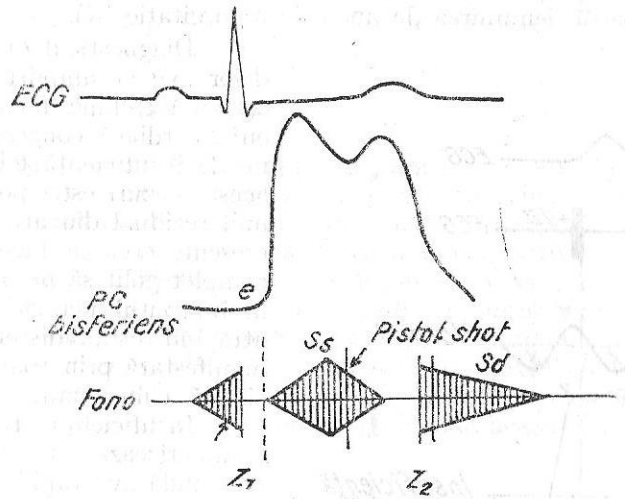


Fig. 3.34. — Reprezentare schematică a pulsului carotidian și a fonocardiogramei în insuficiența aortică.

PC (pulsul carotidian) prezintă panta ascendentă rapid verticală, amplă cu vîrful bifid „puls bisferiens". Fonocardiograma: suflu diastolic (Sd) retrograd, de regurgitare, suflu sistolic de însotire (Ss), suflu presistolic Flint, Z_1 mic și zgomot mezosistolic („pistol shot").

3.2.4.2. PULSUL JUGULAR

Configurația normală a jugulogramei (fig. 3.35). Traseul pulsului jugular deși reflectă modificările de volum din vena jugulară este în bună măsură similar modificărilor de presiune ce au loc în atriul drept. Înregistrarea jugulogramei (jug) începe printr-o undă „a" la originea căreia este contracția atriului drept. Unda „c" care succedă undei „a" este considerată ca fiind datorată închiderii și bombării valvulelor tricuspide. Unda „x" este o undă negativă, consecință a relaxării atriale și, posibil, în mai mică măsură prin deplasarea în jos a inelului valvular și a ventriculului drept în cursul perioadei sale de contracție izotonă. Unda „x" începe din partea inferioară a undei „a", este întreruptă de unda „c" și apoi se continuă în timpul sistolei. Unda „v", corespunde creșterii presiunii în atriul drept (partea ascendentă), deschiderii tricuspidei (vîrful) și debutului golirii atriului și ventriculului drept (partea descendentă). Unda negativă „y" începe în momentul deschiderii valvulelor tricuspide și atinge maximum de profunzime în momentul în care se realizează golirea diastolică a atriului drept.

Unda „h" apare doar atunci cînd durata ciclului este relativ lungă și semnalează sfîrșitul umplerii ventriculului drept și ridicarea valvulei tricuspide ce are loc înainte de debutul contracției ventriculului drept.

● *Utilitatea diagnostică a înregistrării jugulogramei. Diagnosticul și evaluarea unor afecțiuni cardiace* (fig. 3.35). *Insuficiența tricuspidă* reprezintă una din afecțiunile ce prezintă un model caracteristic de modificare al jugulogramei. În insuficiența tricuspidă apar

unde „v" cu amplitudine foarte mare ce încep precoce și tind să estompeze unda negativă „x". În insuficiențele severe, unda „v" începe de la sau imediat după unda „c" și se termină cu unda negativă „y". În aceste cazuri unda „v" poartă denumirea de undă de regurgitație (R).

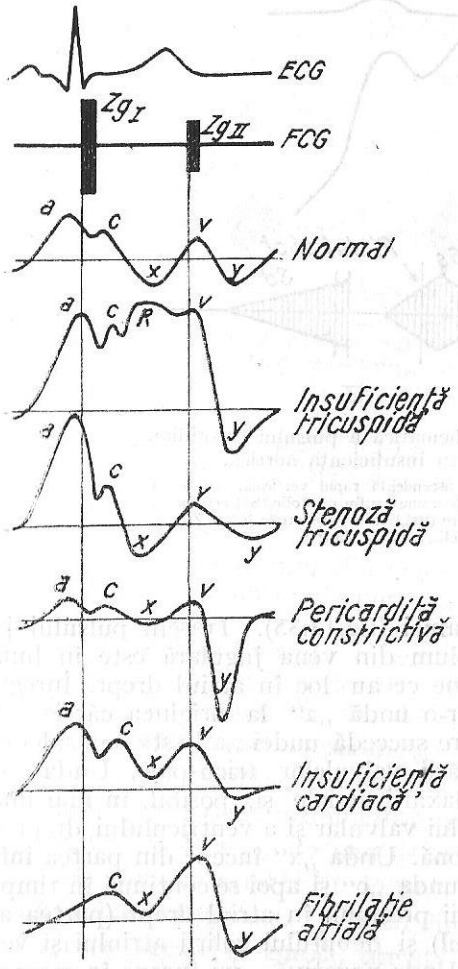


Fig. 3.35. — Reprezentarea schematică a jugulogramei — aspect normal — și a principalelor aspecte patologice.

Diagnosticul diferențial al undelor „v" cu amplitudine și durată crescută trebuie făcut cu insuficiența cardiacă congestivă fără semne de insuficiență tricuspidiană. În aceste cazuri este posibil ca volumul rezidual din atriul drept să fie crescut, ceea ce face ca atriul incomplet golit să fie rapid reumplut la începutul perioadei de relaxare, atrăgînd o supradistensie a acestuia manifestată prin apariția precoce în sistolă a unei unde „v" ample.

Insuficiența tricuspidiană se caracterizează, de asemenea, printr-o undă „y" rapidă și adîncă, consecința unei umpleri ventriculare drepte rapide în protodiastolă. În aceste condiții unda „y" este urmată de o pantă gradată ascendentă, care dacă ciclul este suficient de lung se termină cu o undă „h" ori în platou.

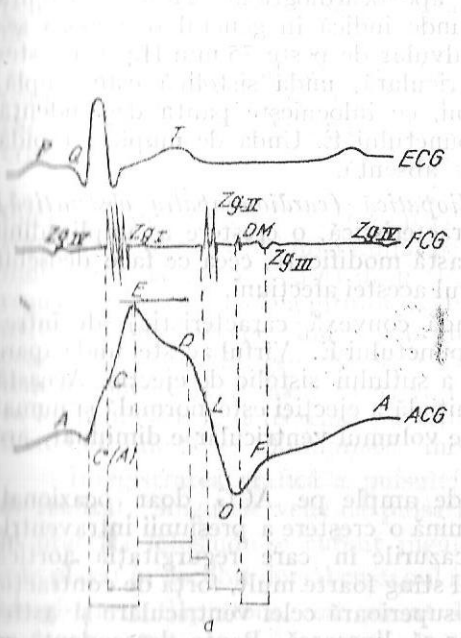
Stenoza tricuspidă prezintă de obicei unda „a" amplă ca urmare a creșterii rezistenței la flux dinspre atriul drept către ventriculul drept. Unda negativă „y" este superficială, puțin adîncă, cu o pantă ascendentă redusă ori chiar absentă. Există posibilitatea ca în cazul stenozelor tricuspidiene unda „y" să fie aparent normală, ca o consecință a scăderii premature a presiunii din atriul drept, ce urmează deplasării în jos a planșeului atrioventricular drept, atunci cînd acesta se relaxează la începutul diastolei.

Defectul septal atrial este în mod normal asociat cu unde „v" anormal de ample, ascuțite, egale sau chiar mai mari ca undele „a", dar nu estompează unda „x". Amplitudinea undei „v" depășește pe cea a undei „a" atunci cînd se folosește ca punct de referință pentru ambele puncte „x". Acest semn este caracteristic defectului septal necomplicat cu *shunt* mare stînga-

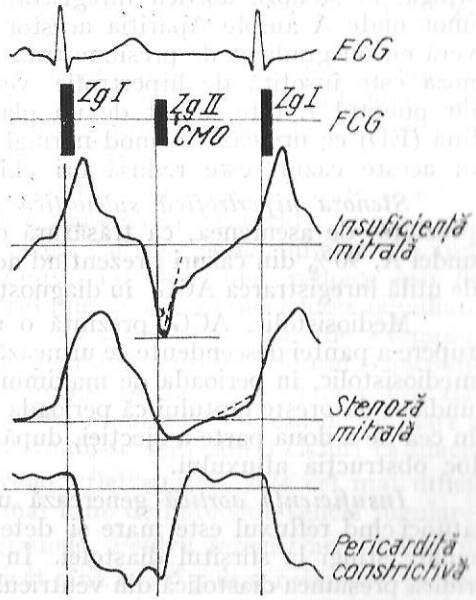
dreapta și rezistența pulmonară normală. Unda „v" amplă ar fi o consecință a defectului septal; atriul drept se umple rapid într-o perioadă cînd valvulele tricuspide sînt închise și cînd deci nu-și poate evacua conținutul. În cazul în care apare hipertensiunea în teritoriul pulmonar, undele „a" devin predominante în amplitudine.

3.2.4.3. APEXOCARDIOGRAMA

Configurația normală a apexocardiogramei (fig. 3.36 A). Apexocardiograma (ACG) reprezintă înregistrarea grafică a vibrațiilor generate de deplasarea alternativă a vîrfului inimii în raport cu peretele toracic. Mișcarea de apropiere a vîrfului inimii se înscrie ca o undă pozitivă în timp ce mișcarea de îndepărtare se înscrie ca o undă negativă. Traseul apexocardiografic normal începe prin înregistrarea unei unde cu amplitudine mică (A) ce apare în cursul perioadei de contracție a atriului stîng. La persoanele normale, durata undei A nu depășește 0,09 sec, iar amplitudinea ei este sub 15% din distanța verticală între punctele E și O, în medie de aproximativ 8%. Urmează o undă ascendentă abruptă (C) ce marchează debutul perioadei



a



b

Fig. 3.36. — A. Principalele aspecte ale apexogramei — normal (explicații în text); B. Apexograma în insuficiența mitrală și stenoza mitrală (explicații în text). Pericardită constrictivă — colaps sistolic (undă negativă) și ascensiune diastolică (undă pozitivă).

de mulaj și care este întreruptă uneori de o mică ancoșă ce marchează momentul închiderii valvulelor atrio-ventriculare și începutul perioadei de contracție izovolumetrică. O dată cu începutul perioadei de ejecție a sîngelui din ventricul în aortă, panta abruptă inițial se întrerupe (punctul E), transformîndu-se într-o curbă descendentă relativ lină. Această pantă, ce se pro-

duce în perioada de ejecție rapidă, se termină în punctul D de unde porțiunea descendentă a curbei devine abruptă, marcînd începutul relaxării ventriculare. Uneori pe această pantă abruptă poate fi observată o mică incizură (L) ce punctează momentul închiderii valvulelor semilunare și deci sfîrșitul perioadei de ejecție. După această incizură, traseul devine net descendent, marcînd perioada de relaxare izovolumetrică. Această pantă descendentă se termină în proximitatea momentului de deschidere al valvulelor mitrale într-un punct însemnat cu O. O dată cu începerea umplerii ventriculare rapide, înregistrarea prezintă o nouă pantă descendentă, lentă, terminată cu o mică undă pozitivă F (unde de umplere rapidă). După această undă ascensiunea curbei continuă lin, reflectînd umplerea ventriculară lentă. Atunci cînd diastola este suficient de lungă se poate urmări pe apexocardiogramă un platou diastolic alungit, în cursul căruia ventriculul este probabil complet plin.

• *Utilitatea diagnostică a înregistrării apexocardiogramei. Diagnosticul și evaluarea unor afecțiuni valvulare. Stenoza aortică.* Ca o consecință a creșterii presiunii intraventriculare stîngi la sfîrșitul diastolei, chiar și atunci cînd nu există o hipertrofie ventriculară stîngă, în stenoza aortică înregistrarea apexocardiogramei indică existența unor unde A ample Apariția acestor unde indică în general o stenoză severă cu un gradient de presiune transvalvular de peste 75 mm Hg. Cînd stenoza este însoțită de hipertrofie ventriculară, unda sistolică este amplă, iar punctul E este urmat de un platou, ce înlocuiește panta descendentă lină (ED) ce urmează în mod normal punctului E. Unda de umplere rapidă în aceste cazuri este redusă ori chiar absentă.

Stenoza hipertrofică subaortică idiopatică (cardiomiopatia obstructivă) prezintă, de asemenea, ca trăsătură caracteristică, o creștere a amplitudinii undei A, 90% din cazuri prezentînd această modificare, ceea ce face deosebit de utilă înregistrarea ACG în diagnosticul acestei afecțiuni.

Mediosistolic, ACG prezintă o undă convexă caracteristică, de întrerupere a pantei descendente ce urmează punctului E. Vîrful acestei unde apare mediosistolic, în perioada de maximum a suflului sistolic de ejecție. Această undă se datorește faptului că perioada inițială a ejecției este normală și numai în cea de a doua parte a ejecției, după ce volumul ventricular e diminuat, are loc obstrucția afluxului.

Insuficiența aortică generează unde ample pe ACG doar ocazional, atunci cînd refluxul este mare și determină o creștere a presiunii intraventriculare stîngi la sfîrșitul diastolei. În cazurile în care regurgitația aortică ridică presiunea diastolică din ventriculul stîng foarte mult, forța de contracție atrială nu reușește să creeze o presiune superioară celei ventriculare și astfel undele A devin foarte mici ori pot chiar să lipsească. Panta descendentă ce urmează punctului E este abruptă în cazul insuficienței aortice.

Insuficiența mitrală generează modificări apexocardiografice în perioada diastolică, de umplere ventriculară. În general unda de umplere rapidă este normală ori abruptă, terminîndu-se brusc cu un vîrf urmat de o mică depresiune, ce precedă unda de umplere lentă (fig. 3.36 B). Aceasta din urmă este scurtă ori chiar poate lipsi, atingîndu-se rapid perioada platoului diastolic, ceea ce arată că umplerea ventriculară este terminată încă de la începutul diastolei.

Stenoza mitrală se caracterizează printr-o diminuare a amplitudinii undei A, ca urmare a reducerii fluxului de sînge dinspre atriul stîng spre ventriculul stîng. Perioada de umplere rapidă este adesea scurtată în avantajul undei de umplere lentă, care este alungit.

3.2.4.4. TEHNICA ÎNREGISTRĂRII UNEI MECANOCARDIOGRAME

Înregistrările mecanocardiografice conțin unul sau mai multe trasee electrocardiografice, fonocardiografice și trasee mecanocardiografice externe (carotidograma, jugulograma, apexograma). Pentru înscrierea undelor sînt utilizate aparate poligrafe, prevăzute cu cîteva elemente de bază ca: microfon, piezografe, captatoare de puls, filtre etc. Viteza de înscriere recomandată este de 50 — 100 mm/sec. Poligraful trebuie să aibă minimum 3 — 4 canale.

Pentru înregistrarea grafică a fenomenelor acustice, produse în inimă și vasele mari, de care se ocupă fonocardiografia, microfoanele se aplică într-unul din „focarele acustice" precordiale: apexian sau spațiul IV intercostal stîng parasternal, spațiul II parasternal stîng sau drept. Înregistrarea fono se efectuează în expirație relaxată, în decubit dorsal, cu partea superioară a corpului ridicată la un unghi de 45°. Se înregistrează 4 — 5 cicluri cardiace pentru fiecare focar. Morfologia zgomotelor se apreciază mai bine la viteza de 50 mm/sec.

Înregistrarea grafică a pulsațiilor arteriale sub forma de sfigmograme se realizează prin înscrierea pulsului aortic (aortograma externă), subclavicular, carotidian (carotidograma) sau al altor artere cu ajutorul captatoarelor cu cristale piezoelectrice.

Carotidograma este sfigmograma cu cea mai mare utilitate practică fiind ușor de obținut și reprezentînd un „puls arterial central", apropiat de cord. Se obține plasînd microfonul pe o arteră carotidă la nivelul gîtului, capul fiind rotat ușor (15° — 30°) de partea opusă. Locul cel mai propice este de regulă treimea mijlocie a gîtului, înăuntrul mușchiului sternocleidomastoidian, evitînd compresia pe sinusul carotidian. În anumite situații (de exemplu, coarctația de aortă), este necesară și înregistrarea pulsului femural, concomitent cu pulsul carotidian. Plasarea captatorului se face sub arcada crurală, în locul în care se detectează pulsațiile arterei femurale. Viteza de derulare a hîrtiei este de 50 — 100 mm/sec., înregistrîndu-se cel puțin 5 cicluri cardiace.

Înregistrarea grafică a pulsului venos, flebograma, este cel mai dificil de realizat. Singurele vene cu pulsații mai bine definite sînt venele jugulare, în practică folosindu-se curent jugulogramele. Pentru înregistrare, bolnavul este plasat în decubit dorsal cu capul ridicat pînă la 30° și ușor rotat pe partea înregistrării. Captatorul este plasat deasupra claviculei în afara sternocleidomastoidianului.

Cardiograma ventriculului stîng sau apexograma este cel mai important examen grafic al pulsațiilor precordiale. Bolnavul este plasat în decubit lateral stîng, palpîndu-se șocul apexian. În acest loc se plasează microfonul. Pentru fiecare mecanogramă, dar mai ales pentru pulsul carotidian, se înregistrează 5 — 10 cicluri cardiace. De asemenea, la sfîrșitul înregistrărilor se pot utiliza manevre speciale de diagnostic (Valsalva) sau agenți farmacodinamici.

3.2.4.5. DETERMINAREA NEINVAZIVĂ A INTERVALELOR DE TIMPI SISTOLICI (I.T.S.)

Activitatea inimii depinde de integrarea următorilor parametri:

— presarcina (lungimea fibrelor în repaus, determinată de starea de tensiune a miocardului ventricular);

— postsarcina (impedanța la ejecția sîngelui din ventricul în sistemul arterial);

— contractilitatea miocardului;

— sinergia contracției diferitelor părți ale inimii.

Prin prisma acestor parametri inima poate fi evaluată în ce privește activitatea ei de pompă sau a mecanicii mușchiului cardiac. Cele mai accesibile metode de studiere a activității de pompă a inimii sînt reprezentate de determinarea diferitelor faze ale sistolei ventriculare sau ale așa-ziselor intervale de timp sistolice.

Studiile din ultimii ani, în special ale lui Weissler și colab., au delimitat trei componente esențiale ale intervalelor de timp sistolice (fig. 3.37):

1. Sistola totală electromecanică ($Q - A_2$)
2. Timpul de ejecție al ventriculului stîng (TEVS) — (LVET)*
3. Perioada de preejecție (PPE) — (PEP)*

Aceste intervale au fost determinate prin înregistrări policardiografice, prin înregistrarea simultană a electrocardiogramei, fonocardiogramei și a pulsului carotidian (cu o viteză de derulare de 50 mm/sec. sau 100 mm/sec.).

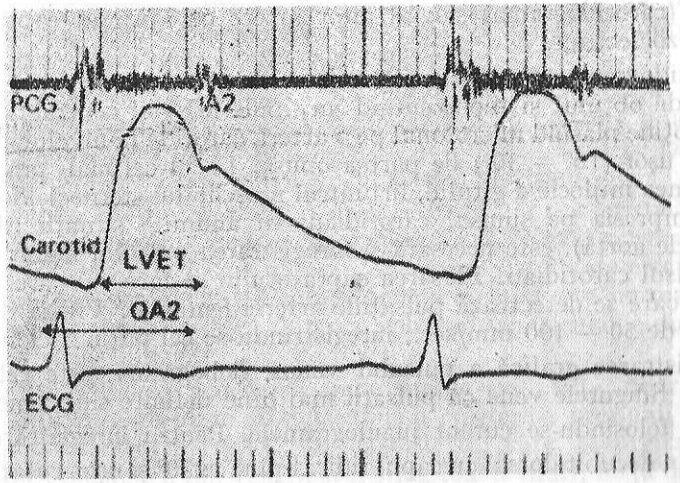


Fig. 3. 37. — Reprezentarea schematică a intervalelor de timp sistolic (LVET = *left ventricular ejection time* este o prescurtare consacrată în literatură pentru TEVS ca și PEP = *pre ejection period* pentru PPE).

Intervalul QZ_2, sistola totală electromecanică, a fost determinat prin măsurători între debutul depolarizării ventriculare (unda Q a ECG) și prima vibrație de înaltă frecvență a componentei aortice a zgomotului II (A_2).

* LVET = *(left ventricular ejection time)* și PEP *(prejection time)* sînt prescurtări consacrate în literatura medicală.

Timpul de ejecție al ventriculului stîng (TEVS) a fost măsurat de la debutul pantei ascendente a carotidogramei (punctul E) pînă la incizura dicrotă a sfigmogramei.

Componenta aortică a zgomotului II a putut fi mai bine localizată prin corelația cu incizura carotidiană, aceasta urmînd la 10 pînă la 45 m. sec. vibrațiilor de înaltă frecvență ale componentei aortice a zgomotului II. Frecvent, incizura carotidiană se află între componentele aortică și pulmonară a zgomotului II, permițînd ușor delimitarea vibrațiilor aortice. Întîrzierea în apariția incizurii carotidiene, raportată la zgomotul II, a fost atribuită timpului necesar de transmisie al pulsului arterial de la nivelul aortei proximale, pînă la locul de detectare în arterele carotide și subclavie. Perioada de preejecție (PPE) se determină prin diferența între sistola totală electromecanică ($Q - Z_2$) și timpul de ejecție al ventriculului stîng (TEVS).

Valorile normale ale intervalelor de timp sistolice la adult și copiiul mare, în funcție de frecvența cardiacă, calculate după ecuațiile de regresie ale lui Weissler sînt:

— sistola totală electromecanică ($Q - Z_2$) = 0,40 sec, (AV = 70/minut).

— Timpul de ejecție al ventriculului stîng (TEVS) = 0,30 sec. (AV = 70/minut).

— Perioada de preejecție (PPE) = 0,11 sec. (AV = 70/minut).

Autorii americani folosesc de asemenea raportul hemodinamic PPE/TEVS pentru aprecierea performanței ventriculare. Nu variază semnificativ cu frecvența cardiacă între 50—110 bătăi pe minut. Fapt important, acest raport este invers proporțional cu fracția de ejecție a ventriculului stîng.

3.2.4.6. DETERMINAREA ITS LA COPIL

Măsurarea ITS la copil demonstrează existența unor particularități în funcție de vîrstă și sex, modificarea cea mai pregnantă observată rezidă în alungirea în funcție de vîrstă a sistolei totale electromecanice ($Q - Z_2$).

Acest fapt este un indice al îmbunătățirii capacității contractile a miocardului, în cadrul procesului de maturare cardiovasculară. Alungirea $Q - Z_2$ se realizează mai ales pe seama perioadei de preejecție, valori apropiate de ale adultului remarcîndu-se în jurul vîrstei de 14 ani. De altfel în literatura de specialitate perioada de preejecție PPE (sau de punere în tensiune), corelată cu raportul PPE/TEVS (indicele sistolic) a fost definit ca index a contractilității miocardice.

În ceea ce privește modificarile în funcție de sex acestea sînt mai pregnante după pubertate.

Toate aceste constatări nu fac decît să întărească ideea că evaluarea ITS reprezintă un mijloc deosebit de investigare a funcționalității cardiace la copil, fiind un mijloc de a urmări adaptarea funcțională a inimii în dezvoltare, care se manifestă prin redistribuirea intervalelor, caracteristice pe fiecare grupă de vîrstă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. APETREI E., VICIU E. — Mecanofonocardiografia 1977, 19, 44, 34, 63.
2. BENCHIMOL A., DIMOND E.G. — Ejection time in aortic stenosis and mitral stenosis. *Am. J. Cardiology*, 5: 228—273, 1960.
3. BONNER A.J., TAVEL MD. — Sistolic time intervals in congestive heart failure due to aortic stenosis. Circulation 45 and 46: 133, 1972.
4. BRUCKNER I. — Medicina internă, vol. II, Litografia IMF.
5. BRAUNWALD E., AYGEN M., ROCKOFF S.D. — Congenital aortic stenosis, Circulation, 1963, 26, 406.
6. CRAIGE E. — On the genesis of heart sounds. Contributions made by echografic studies: Circulation, 1976, 53, 207.
7. EPSTEIN E.J., CAULSHED N. — Assessement of aortic stenosis from the external carotid pulse wave. *Brit. Heart J.*, 1964, 26, 86.
8. FRIEDBERG C.K. — The heart and circulation in anemia, in disease of the heart. Philadelphia and London, 1966 W. Saunders Comp., 44 p., p. 1 678.
9. GARRARD, WEISSLER, DODGE — The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease. Circulation, 42: 455—462, 1970.
10. GELDE D., BURSTIN L. — Systolic phases of the cardiac cycle in children. Circulation, 42: 1 029, 1970.
11. GORDON A. EWY — Medical Times, aug. 1978 — voi. 106, nr. 8.
12. HARRIS L.C., WEISSLER D.M., MANSKE A.O. — Duration of the phases of mechanical systole in infants and children, Amer. J. Cardiology, 14: 448, 1964.
13. LEVY A., M.D. LEAMAN — Effects of digoxin on systolic Time Intervals of Neonates and Infants. Circulation, oct. 1972, p. 816, 823.
14. LEATHOM A. — Auscultation of the heart and phonocardiography, 2 nd, Ed. Livingstone, 1975.
15. MAIORESCU M., SERAFIM N., RADU M. — Utilitatea determinării intervalelor de timp sistolice ca metodă de diagnostic și prognostic în clinica pediatrică. Comunicare la Sesiunea științifică anuală a I.O.M.C. dec. 1980.
16. MOSKOWITH R.L., WECSLER — Left ventricular ejection time in aortic and mitral valve disease. Am. J. Cardiology, 15: 809, 814, 1965.
17. MARTIN C.E., REDDY P.S., LEON D.F. — Genesis, frequency and diagnostic significance of ejection sound in adults with tetralogy of Fallot Brit. Heart J., 1973, 25, 402.
18. PACHALLA R., ALDO LUISADA — Correlation ol systolic and diastolic intervals in various cardiac conditions. The journal of Vascular Disease, vol. 28, nov. 1977.
19. PRIȘCU R., MAIORESCU M., SFRAFIM N. — Elemente de electrocardiografie pediatrică, Ed. Med., 1971.
20. SOKOLOW M., Mc ILROY M.B. — Clinical Cardiology, lange medical publications, 1977, 77, 307, 351, 387, 517.
21. SHERMAN J.A., LEWIS R.P. — Use of left ventricular ejection time in assesing the severity of aortic stenosis. Circulation 43 and 44: 225, 1971.
22. SANG C.P., STEINFELD L. — Systolic Times Intervals in infants with Congestive Heart Failure. Circulation, vol. XLVII, June 1973.
23. VLAICU R., DUDEA C. — Diagnosticul bolilor cardiovasculare, Edit. Med., 1979.
24. VLAICU R., DUDEA C. — Propedeutica bolilor cardiovasculare Ed. Med., 1976.
25. WALLACE A.G., MITCHELL J.H. — Duration of the phases of left ventricular systol, Circ. Red., 12 : 611, 1963.
26. WEISSLER A.M., LEWIS P.R., LEIGHTON R.F. — The systolic time intervals as a measure of left ventricular performance in man. Progress in Cardiology, 1972, p. 155.
27. WEISSLER A.M., HARRIS W.S. — Systolic time intervals in heart failure in man. Circulation, 37: 149, 1968.
28. WEISSLER A.M., GARRARD — Systolic time intervals in cardiac disease, Cardiovasc. Dis., 40: 1, 1970.

3.2.5. VECTOCARDIOGRAFIA

VALERIU IONESCU

Se știe că declanșarea și extinderea spațială la toate fibrele miocardice a procesului de excitare, respectiv de depolarizare, are la bază, printre alte fenomene, modificări bruște ale unor concentrații ionice la nivel de membrană celulară, ce *generează potențialele celulare de acțiune.*

Datorită caracterului de conductor de ordinul II (ca apa cu sare) al corpului omenesc, aceste fenomene se manifestă în miocard, pe epicard și în toate țesuturile corpului pînă la tegumente, prin *apariția de sarcini electrice pe mărimi, semne și topografie rapid variabile,* cuplate în dipoli.

Analiza electrocardiogramei reprezintă aprecierea indirectă a situației spațiale a principalilor dipoli rezultanți, instantanei, produși de activitatea miocardică (și asimilați unor vectori deoarece ei prezintă în mare parte caracterele unor mărimi vectoriale). Această situație spațială, normală sau anormală, rezultă din amplitudinea și sensul deflexiunilor ECG înregistrate pe diferite derivații electrocardiografice, iar o semiologie detaliată, stabilită empiric, oferă suficientă specificitate patologică anumitor anomalii electrocardiografice. Electrocardiografia înregistrează doar proiecțiile acestor dipoli pe derivații, iar proiecțiile variază în funcție de unghiul pe care îl fac dipolii (vectorii) respectivi cu axele derivațiilor și de distanța dintre electrozi și cord.

Prin acțiunea concomitentă asupra fasciculului electronic al unui tub catodic, a potențialelor cardiace recoltate de cîte două derivații bipolare simultane astfel orientate încît să delimiteze pe rînd cele trei planuri spațiale — frontal, orizontal și sagital — vectocardiografia oferă direct tocmai curba globală, „anvelopa" desfășurării spațiale și temporale a dipolilor cardiaci instantanei.

În decursul timpului au fost utilizate numeroase sisteme de derivații vectocardiografice dintre care sistemul ortogonal propus de Duchosal, unul din precursorii metodei (Duchosal și Sulzer, 1949), a fost preferat multă vreme altor sisteme. Duchosal a preconizat utilizarea a trei derivații bipolare toracice: verticală, posterioară dreaptă și orizontală, posterioară inferioară (pentru planul frontal) și anteroposterioară inferioară dreaptă, care, cu derivația verticală delimita planul sagital, iar cu bipolara orizontală planul transvers. Dezavantajul major al acestui sistem — ca și al altora — era însă distanța inegală dintre electrozii exploratori și inimă (sursa potențialelor); mai ales electrodul posterior stîng culegea potențiale prea apropiate în raport cu ceilalți electrozi, fapt ce făcea ca, în mod paradoxal, tocmai sistemele de derivații vectocardiografice să încalce condițiile interpretării vectoriale a potențialelor cardiace care implicau distanță egală între electrozii exploratori și inimă. Or se știe că în electrocardiografie numai în condițiile acestei distanțe egale este permis să se vorbească, de exemplu, despre „vectori" verticali în cazul unei axe electrice verticalizate — cînd se vor înscrie potențiale maxime R ample și egale în D_{II}, D_{III} (derivații pe care în acest caz proiecția vectorilor va fi cea mai mare și egală) — și potențiale foarte mici, adesea difazice, în D_I pe care proiecția respectivilor vectori „perpendiculari" pe D_I va fi aproape nulă. În realitate, faptul că în acest caz ambii electrozi ai derivației I sînt situați în cîmp negativ și la distanță de cord, culegînd potențiale negative și aproape egale ca mărime, va face ca pe D_I (adică între cei doi electrozi ai acestei deri-

vații) să nu se înregistreze în acel moment diferențe de potențial importante. În cazul în care, la același subiect, D_I ar fi înregistrată lăsînd electrodul negativ pe brațul drept, însă apropiind electrodul pozitiv de inimă (mutîndu-l, de exemplu, de pe brațul stîng pe clavicula stîngă) realizînd deci o inegalitate a distanțelor celor doi electrozi față de cord, am ieși din condițiile interpretării vectoriale și am înregistra pe acest tip de D_I o falsă deviație dreaptă a axei QRS. (Aceasta deoarece acum electrodul pozitiv al derivației va înscrie o negativitate mai puternică, fiind mai aproape de centrul cîmpului negativ al dipolilor maximi QRS decît electrodul rămas pe brațul drept, deși cordul nu și-a schimbat poziția și axa).

Analiza situației descrise mai sus oferă una din cheile înțelegerii condițiilor interpretării vectoriale, aplicabile atît în electrocardiografie, cît și în vectocardiografie.

Ca să se remedieze deficiențele de mai sus, Franck (1956) a efectuat repetate studii pe modele toracice umane, utilizînd derivații toracice „corectate" în al căror circuit a introdus rezistențe compensatoare ale „distanțelor electrice" inegale dintre electrozi și cord datorită diferențelor dintre structura țesuturilor interpuse între cord și electrozii exploratori și reușind să stabilească astfel sistemul de derivații vectocardiografice cel mai corect folosite actualmente. Sistemul Frank este alcătuit din șapte electrozi: cinci electrozi plasați pe un cerc toracic la nivelul spațiului 5 intercostal delimitînd planul orizontal: A la V_6; C la V_4; E anterior mediosternal aproape de V_2; I lateral drept la V_6 drept; M median posterior; din ceilalți doi electrozi, cel denumit „F" este plasat la membrul inferior stîng, iar electrodul „H" pe ceafă, delimitînd planurile frontal și sagital prin combinații cu electrozii din planul orizontal.

Avantajele principale ale metodei vectocardiografice: a) oferă vizualizarea directă a curbei variațiilor spațiale și temporale ale dipolilor cardiaci permițînd analiza morfologică a buclelor descrise de dipolii P, QRS și T (topografia spațială, forma, mărimea și suprafața buclelor);

b) prin înregistrarea punctată a curbelor, cu o frecvență a întreruperilor spotului luminos de 400/sec și o precizie de măsurare a vitezei de desfășurare a proceselor electrice miocardice de 0,0025 sec. (față de marcajul de timp de 0,02 sec. utilizat în electrocardiografie) se poate identifica cu ușurință sensul variațiilor electrice, adică al diferitelor componente ale curbelor, după sensul de deplasare a spoturilor (fiecare punct luminos în mișcare înregistrîndu-se sub forma unei „virgule" cu „coada" înainte și „punctul" înapoi (Forkner și colab., 1961)— invers la unele aparate, ceea ce conduce la stabilirea unor elemente semiologice suplimentare (sensul de rotare a buclei, locul și timpul la care respectivul sens se schimbă etc.).

În aceste condiții, cu ajutorul vectocardiogramei se pot diagnostica cu mai multă certitudine decît prin ECG unele blocuri intraventriculare și, ceea ce este mai important, un număr aproape dublu de infarcte miocardice (și zone de achinezie ventriculară) față de posibilitățile electrocardiografiei. După Benchimol (1976) prin derivațiile Frank se identifică 23 din 44 cazuri cu achinezie de perete ventricular stîng prin infarct cu boală a trei vase și 70% obstrucție, în timp ce prin ECG de rutină, doar 11 cazuri din 44.

În pediatrie, domeniu în care nu se pune problema diagnosticării electrocardiografice a infarctului miocardic ca la adult, vectocardiografia permite cu mai multă acuratețe decît electrocardiografia, diagnosticarea unor zone de ischemie, a unor tulburări de conducere intraventriculare și măriri ale cavităților inimii (precizînd extinderea și intensitatea acestora) în miocardite, cardiomiopatii și unele boli congenitale.

Desigur, în practică, amploarea acestor avantaje este ceva mai redusă. Dacă la o înregistrare electrocardiografică atentă și corectă, cu efectuarea unor examene seriale, se adaugă contextul clinic și de laborator, eficiența ECG apreciată în ansamblu (adică eficiența asociației respective) crește în mod evident față de accesibilitatea mai restrînsă actualmente, a vectocardiografiei.

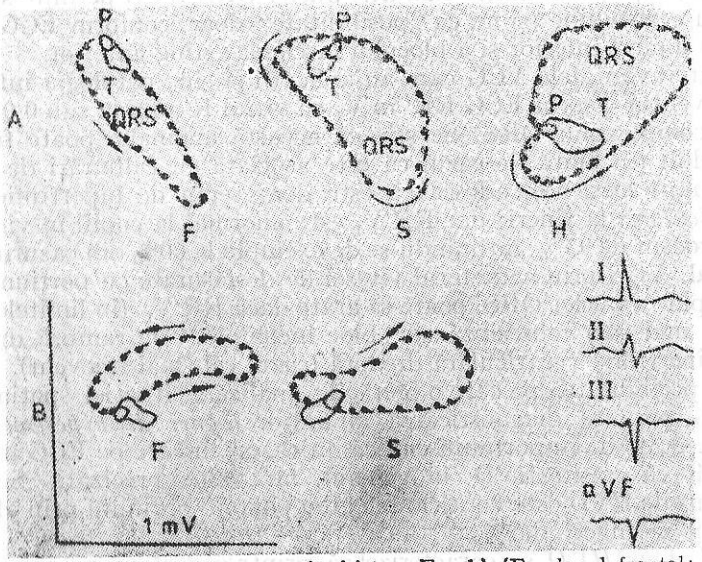


Fig. 3.38. — **A. VCG normală (sistem Frank) (F,** planul frontal; **S, planul sagital; H, planul orizontal). B. VCG** într-un caz cu **B FSA și sechelă de IM inferior, cu absența** potențialelor inferioare, **rotația inițială orară și evoluție superioară** anormală a buclei QRS, **ECG fiind neconcludentă** (explicații în text).

Obs.: Aceste VCG au fost înregistrate cu un aparat ce marchează sensul de rotare al spoturilor cu partea îngroșată înainte.

În figura 3.38 prezentăm **schematic:** o VCG normală în sistem Frank (fig. 3.38 A) cu bucla QRS desfășurîndu-se antiorar în toate planurile și topografia spațială normală stîngă inferioară și posterioară (bucle QRS în ansamblu evoluînd deci în planul frontal sub punctul zero, de origine a buclelor P, QRS și T, în jos și la stînga); o VCG în plan frontal Frank (fig. 38 B) aparținînd unui bolnav cu bloc fascicular stîng anterior și necroză sechelară prin infarct miocardic inferior (Zamfirescu și colab., 1976). Din cauza remanierii în mare parte a cicatricei de infarct, pe electrocardiograma din fig. 3.38 B nu se mai poate constata decît deviația stîngă a axei QRS (care nu atinge însă — 30°) deci „posibil" bloc fascicular stîng anterior (menționăm că precordialele sînt perfect normale) și cu mare atenție se poate vedea un q minor și discutabil în D_{II}, D_{III}, aVF, pe baza căruia numai exagerînd se poate nota: „necroză inferioară posibilă în curs de remaniere". Acest q minor prezent pe traseul original nu se poate distinge aici din cauza reducerii figurii. Este însă sugestiv de necroză și faptul că R_{III} este prea mic față de amplitudinea pe care trebuia să o aibă în BFSA, cunoscînd efectele pe care un astfel de bloc le are pe ultima — nu pe prima parte a QRS-ului. VCG frontală (fig. 3.38 B) arată însă o

desfășurare superioară stîngă anormală ca topografie a buclei QRS deasupra punctului zero, cu o primă parte ce descrie o curbă cu concavitate inferioară în sesns orar patologic, ce apare ca efect al absenței potențialelor inferioare din cauza cicatricei și care, după 0,025 sec., se orientează în sens antiorar cu o poziție anormală a ramurii aferente deasupra ramurii eferente a buclei QRS, datorită blocului fascicular stîng anterior (BFSA).

Astfel, în acest exemplu, datorită topografiei, sensul rotației, concavității inițiale, raportului dintre ramurile buclei QRS, VCG permite să se afirme aproape cu certitudine (și nu ca „posibilitate" doar, conform ECG) existența sechelei de infarct inferior și a blocului fascicular stîng anterior.

Printre avantajele VCG care au aplicații și în patologia infantilă mai citãm frecventul aspect ECG RR' în V_1 cu vîrful R'-ului la sub 0,08 sec. de la începutul complexului QRS. Se știe că această anomalie poate fi neimportantă la adult (în afară de cazul că este asociată cu tulburări de conducere pe alte ramuri hissiene), adesea că este doar semn de hipertrofie de *crista supraventricularis* la tineri: dar $RR'V_1$ este anormal la copiii în vîrstă de sub 12 ani în procent de 93%, întîlnindu-se de exemplu la 60% din cazurile cu defect septal atrial. VCG prin caracterul vitezei de desfășurare cu porțiuni mai lente sau mai rapide a buclei QRS, poate să arate dacă $RR'V_1$ (în limitele de durată specificate mai sus) reprezintă un „bloc incomplet" de ramură dreaptă (caz rar) sau hipertrofia ventriculară dreaptă (cazul cel mai frecvent). Pe de altă parte, prin posibilitatea pe care o oferă de analiză a situației spațiale a buclei QRS, VCG permite diagnosticarea anumitor *tipuri de hipertrofie dreaptă* (HVD) (fig. 3.39) de importanță clinică, în cazuri în care pe ECG nu se poate afirma decît că există HVD, în general, fără alte precizări. Semnificația acestor tipuri de HVD este verificată și greu poate fi obținută prin alte metode de explorare nesîngerîndă.

Tipul A de HVD se caracterizează printr-o desășurare în planul orizontal, în întregime anterioară dreaptă și în sens orar a buclei QRS, cu bucla T-ului în opoziție, situată posterior și spre stînga. Acest tip de hipertrofie dreaptă se întîlnește în încărcările ventriculare drepte accentuate ca în stenozele pulmonare strînse, tetralogia Fallot ori cordul pulmonar sever.

În tipul B de HVD, bucla QRS în planul orizontal se desfășoară aproximativ în mod egal și anterior și posterior stîng față de punctul de origine, cu sens antiorar. Ea indică astfel existența unei predominanțe evidente a ventriculului drept care însă nu anulează predominanța fiziologică a masei mari a ventriculului stîng — care în cazurile normale determină aproape integral situația posterioară stîngă a buclei QRS normale în planul orizontal. Bucla repolarizării (a T-ului) nu evoluează în opoziție cu bucla QRS în acest tip de HVD, mai puțin severă, întîlnită în stenoza mitrală, hipertensiunea pulmonară, defect septal ventricular, mai rar atrial.

Tipul C de HVD se caracterizează prin evoluția posterioară dreaptă a buclei QRS în planul orizontal, în sens antiorar și fără opoziție totală a buclei T. Acest tip se întîlnește mai ales la adultul cu cord pulmonar secundar unor boli cronice pulmonare tip bronhopneumopatie cronică obstructivă. În aceste cazuri, aspectul ECG se poate confunda cu un bloc fascicular stîng posterior cînd axa QRS este predominant dreaptă sau cu un bloc fascicular stîng anterior cînd axa QRS este deviată la stînga. Această ultimă posibilitate este însă rară deoarece o undă mică S prezentă în D_I și microvoltajul QRS prezente în aceste cazuri, nu permit diagnosticarea unei astfel de tulburări de conducere,

aspectul rămînînd să fie denumit doar „deviație axială falsă" des întîlnită la marii emfizematoși. Totuși și tipul C de HVD poate fi întîlnit la copiii cu stenoză pulmonară severă asociată cu defecte septale și chiar în stenozele mitrale avansate.

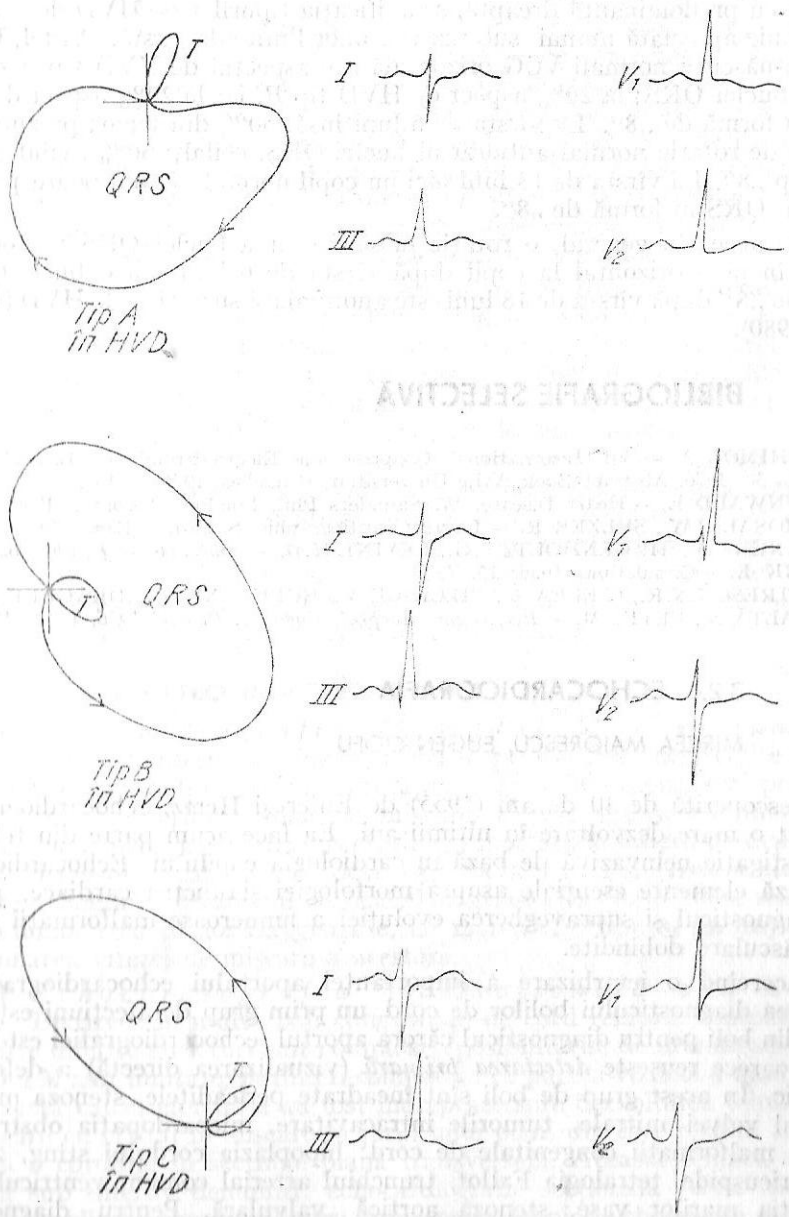


Fig. 3. 39. — Tipuri de hipertrofie ventriculară dreaptă (explicații în text)

Obs.: ECG nu au fost înregistrate simultan.

De remarcat că în toate aceste cazuri ECG arată un aspect asemănător, cu deviația axială dreaptă și unde R ample în V_1 — V_3 cu sau fără S ample (fig. 3.39).

Trebuie însă să subliniem că inima nou-născutului fiind în mod fiziologic o inimă cu predominanță dreaptă, semnificația tipurilor de HVD descrise mai sus trebuie apreciată numai sub rezerva unor limite de vîrstă. Astfel, la 60% din nou-născuții normali VCG orizontală are aspectul de HVD tip A cu sens orar al buclei QRS; la 20% aspect de HVD tip B, iar la 20% aspect de buclă QRS în formă de „8". La vîrsta de 6 luni însă, 50% din sugari prezintă deja un sens de rotație normal antiorar al buclei QRS, ceilalți 50% avînd o buclă QRS tip „8". La vîrsta de 18 luni nici un copil normal nu mai poate prezenta o buclă QRS în formă de „8".

De aceea în general, o rotație în sens orar a buclei QRS vectocardiografice în plan orizontal la copil după vîrsta de 6 luni sau o buclă QRS în formă de „8" după vîrsta de 18 luni este anormală și sugestivă de HVD (Braunwald, 1980).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BENCHIMOL A. — 3rd International Congress on Electrocardiology, Brussels, June 28—30, 1976, Abstract Book, Vrije Universiteit, Bruxelles, 1976, p. 132.
2. BRAUNWALD E. — Heart Disease. W. Saunders Phil, London, Toronto, 1980, p. 213.
3. DUCHOSAL P.W., SULZER R. — La vectocardiographie, S. Karger Basel, 1949.
4. FORKNER C.E., HUGENHOLTZ P.G., LEVINE H.D. — *Amer. Heart J.*, 1961, 62, 2, 237.
5. FRANK E. — Circulation, 1956, 13, 737.
6. ZAMFIRESCU N.R., CIPLEA A., FILCESCU V., BUBUEANU G., DRĂGULESCU N., BALTĂ N., PETEC M. — *Rev. roum. Morphol. Embryol. Physiol* 1976, 13, 3, 181.

3.2.6. ECHOCARDIOGRAFIA

MIRCEA MAIORESCU, EUGEN CIOFU

Descoperită de 30 de ani (1955) de Edler și Hertz, echocardiografia a cunoscut o mare dezvoltare în ultimii ani. Ea face acum parte din tehnicile de investigație neinvazivă de bază în cardiologia copilului. Echocardiografia furnizează elemente esențiale asupra morfologiei și funcției cardiace, permițînd diagnosticul și supravegherea evoluției a numeroase malformații și boli cardiovasculare dobîndite.

Încercînd o ierarhizare a importanței aportului echocardiografiei în precizarea diagnosticului bolilor de cord, un prim grup de afecțiuni este constituit din boli pentru diagnosticul cărora aportul echocardiografiei este hotărîtor deoarece reușește *detectarea primară* (vizualizarea directă) a defectului anatomic. În acest grup de boli sînt încadrate pericaditele, stenoza mitrală, prolapsul valvei mitrale, tumorile intracavitare, miocardopatia obstructivă și unele malformații congenitale de cord: hipoplazia cordului stîng, atrezia valvei tricuspide, tetralogia Fallot, trunchiul arterial comun, ventricul unic, transpoziția marilor vase, stenoza aortică valvulară. Pentru diagnosticul acestor boli, metoda echografică rivalizează cu precizia tehnicilor invazive, pe care le poate chiar depăși în exactitate. Al doilea grup de afecțiuni este format din boli pentru diagnosticul cărora echocardiografia își aduce contribuția alături

de celelalte metode de investigație neinvazive și/sau invazive. În această categorie sînt încadrate insuficiența mitrală, ruperea cordajelor tendinoase, leziunile valvulare aortice, tricuspide și pulmonare, miocardopatia neobstructivă, vegetațiile endocardice bacteriene, hipertensiunea pulmonară, unele malformații congenitale de cord în care echocardiografia contribuie la diagnostic prin detectare secundară, indirectă (evidențierea consecințelor hemodinamice ale anomaliei morfologice). În această categorie sînt citate defectul septal atrial, defectul septal ventricular, persistența canalului arterial, coarctația de aortă, întoarcerea venoasă pulmonară anormală. Al treilea grup de afecțiuni este format din boli pentru diagnosticul cărora echocardiografia are un rol insuficient dovedit, deci utilitate relativă pentru precizarea diagnosticului. Așa sînt anevrismul de aortă, anevrismele ventriculare, bolile coronarelor, tulburările de ritm, evaluarea funcționării protezelor valvulare.

Echocardiografia în modul M permite măsurarea dimensiunilor telediastolice și telesistolice ale ventriculului stîng, din relația cărora pot fi calculate fracția de ejecție ventriculară, viteza de scurtare circumferențială a fibrei miocardice și fracția de scurtare, elemente deosebit de importante pentru aprecierea contractilității ventriculului stîng. Studiul funcției ventriculare poate fi completat prin calcularea intervalelor de timp sistolic.

Limitele examenului echocardiografic care țin în mare măsură de folosirea tehnicii monodimensionale (TM), costul relativ ridicat al aparaturii, faptul că examenul trebuie făcut obligatoriu de medicul pediatru avizat în patologia cardiovasculară a sugarului, precum și unele dificultăți întîmpinate în executarea investigației, în special la nou-născuți, sugari și copii mici care nu cooperează, impun ca investigarea echocardiografiei să fie judicios prescrisă, numai în cazuri bine selecționate și cu indicații precise.

3.2.6.1. TEHNICI ECHOCARDIOGRAFICE

A. *Echocardiografia în modul M sau standard.* Această tehnică folosește un singur cristal în poziție fixă, care emite energie ultrasonică de tip pulsatil, cu un ritm rapid de 25 — 50 pulsații/sec. permițînd înregistrarea structurilor cardiace în mișcare. Reprezentarea unidimensională (într-un singur plan) a poziției structurilor, raportată la timpul de deplasare a energiei ultrasonice realizează echocardiografia în modul M *(time motion,* TM) care este o diagramă. Marcajul vertical al diagramei (în cm) permite măsurarea dimensiunilor structurilor înregistrate, iar marcajul orizontal (în ms) permite determinarea vitezei de mișcare a acestora.

B. *Echocardiografia bidirecțională sau secțională.* Deoarece în multe boli congenitale de cord relațiile anatomice spațiale între diferite structuri sînt complexe, posibilitățile de investigație oferite de modul M sînt limitate, putînd fi comparate cu partea vizibilă a unui *iceberg.* Din această cauză eforturile au fost îndreptate spre dezvoltarea tehnicilor de investigare cu cristal în mișcare în jurul unui plan, din care rezultă imaginea spațială a cordului în secțiune plană transversală. Această tehnică este cunoscută sub diferite denumiri: echocardiografie secțională *(cross-sectional),* ultrasonocardiotomografie. Pentru înțelegerea tehnicii echografice bidirecționale reamintim termenul de *scanning* echografic care reprezintă examinarea punct cu punct a unei suprafețe, prin traversarea ei rapidă de către un fascicul de unde ultrasonice. Pe osciloscop apare imaginea recompusă a suprafeței

explorate, formată din zone luminoase și întunecate. Deci ori de cîte ori fasciculul ultrasonic este în mișcare se realizează *scanning*-ul echografic. În ecocardiografia bidirecțională, transductorul, care are de obicei un singur cristal, are mișcări oscilatorii în jurul unui punct fix. Mișcarea oscilatorie a fasciculului ultrasonic este înscrisă într-un sector de cerc, care, în mod obișnuit este de 35 — 40° *(mechanical sector scanners)*. În sfîrșit au fost puse la punct tehnici bidirecționale cu transductori cu cristale multiple folosite concomitent și care realizează o rezoluție mai bună (*scann*-ul linear, arc, compus).

C. *Ecocardiografia Doppler**. Această tehnică se bazează pe aplicarea efectului Doppler în investigarea cu ultrasunete a aparatului cardiovascular. Efectul Doppler poate fi enunțat ca aparenta modificare a frecvenței undelor sonore în funcție de viteza relativă de deplasare a sursei emițătoare față de observator. Dacă sursa și observatorul se deplasează în aceeași direcție în strînsă apropiere frecvența observată este mai înaltă decît cea emisă. Tehnica Doppler folosește în mod curent energia ultrasonică continuă. Cînd fasciculul ultrasonic atinge structura țintă în mișcare (ex. cuspid valvular, perete ventricular sau coloană de sînge în mișcare), apare modificarea frecvenței semnalului recepționat.

D. *Ecocardiografia cu substanță de contrast.* Principiul acestei metode se bazează pe posibilitatea detectării prin ultrasunete a unor substanțe echogene introduse în circulație. Substanțele introduse pot fi soluții izotone glucozate sau saline, apă distilată, sînge, produși de contrast folosiți în radiologie ș. a. Nici una dintre aceste substanțe nu este specifică. Singurul imperativ este ca injectarea substanței să determine formarea unor emboli de interfață acustică suficientă pentru a reflecta ultrasunetele în timpul trecerii prin cavitățile cordului. Factorii determinanți ai calității contrastului constau în viteza injectării (pentru formarea embolilor echogeni injectarea intravenoasă trebuie să se facă rapid) și reglajul aparatului pentru obținerea celei mai mari sensibilități necesare detectării unor ecouri de slabă amplitudine. Atît în timpul injectării substanței cît și după aceea transductorul este menținut în poziție fixă. Utilitatea practică a echocardiografiei cu substanță de contrast constă în diagnosticarea și localizarea *shunt*-urilor intracardiace.

3.2.6.2. ECHOCARDIOGRAFIA NORMALĂ ÎN MODUL M

Pentru realizarea echocardiogramei standard transductorul trebuie plasat în spațiul III sau IV intercostal, la 1—2 cm de marginea stîngă a sternului, perpendicular pe peretele toracic. Pentru interpretarea corectă a structurilor și evenimentelor funcționale care au loc în timpul ciclului cardiac este obligatorie înregistrarea simultană a traseului electrocardiografic. Ecocardiograma trebuie interpretată prin examinarea metodică într-o manieră standardizată, începînd de la peretele anterior al toracelui și continuînd cu evaluarea fiecărei structuri întîlnite din anterior către posterior. Au fost

*Cristian Doppler (1803—1853) matematician și fizician austriac.

stabilite următoarele criterii standard de interpretare și măsurare echocardiografică *(American Society of Echocardiography)*:

— *planul valvei mitrale posterioare* în care structurile întîlnite în sens anteroposterior sînt: peretele anterior al ventriculului drept, cavitatea ventriculară dreaptă, septul interventricular, cavitatea ventriculară stîngă, peretele posterior al ventriculului stîng (fig. 3.40);

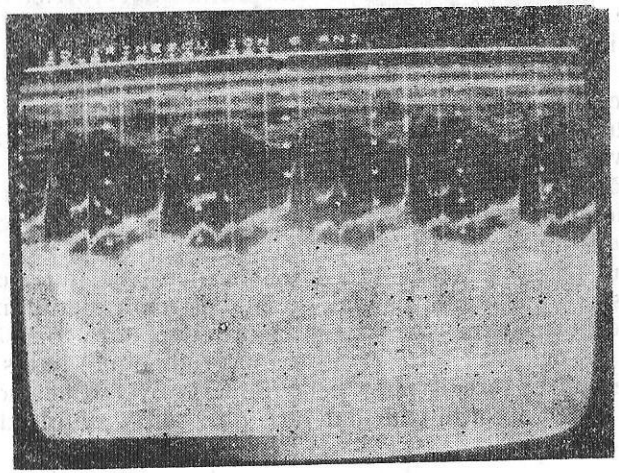


Fig. 3. 40. — Echografie standard (în modul M) în planul valvei mitrale.

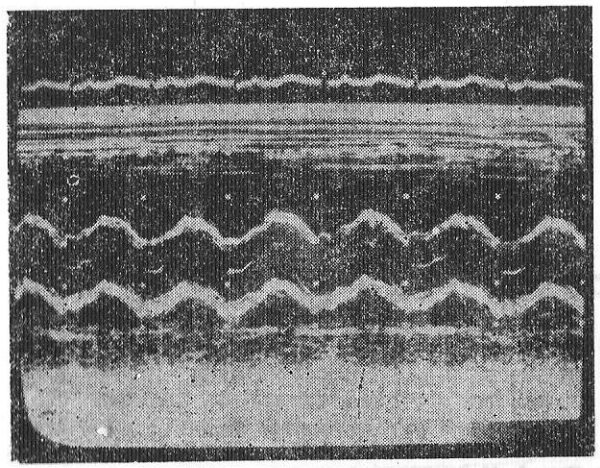


Fig. 3. 41. — Echografie în planul valvei aortei.

— *planul valvei aortice*, în care sînt înregistrate tractul de ieșire din ventriculul stîng (originea aortei), valva aortei, cavitatea atrială stîngă, înregistrată sub marginea inferioară a originii aortei (planul Z) (fig. 3.41);

— *valvulele anterioare:* valvula mitrală anterioară și valva tricuspidă;

— *planul incizurii suprasternale* (axul Y) în care sînt înregistrate în secvență anteroposterioară aorta transversă, artera pulmonară dreaptă și atriul stîng.

Valva mitrală. Înregistrarea acestei valve constituie un punct de reper important pentru reperarea altor structuri cardiace. În timpul diastolei, ecoul valvulei anterioare a mitralei este înregistrat sub o formă caracteristică de literă M. La începutul diastolei valvula se deplasează brusc către anterior pentru a atinge punctul de deschidere maximă, numit punctul E. În acest punct, imaginea înregistrată a ecoului valvulei mitrale anterioare poate atinge imaginea ecoului suprafeței posterioare a septului interventricular. În timpul umplerii rapide ventriculare, valvula are o deplasare către posterior, spre poziția de închidere în punctul F. Contracția atrială forțează redeschiderea valvulei pînă în punctul A (unda atrială) care este, în general, de amplitudine mai mică. Urmează o pantă descendentă de închidere (panta B), închiderea completă făcîndu-se în punctul C, care este punctul cel mai posterior al ecoului înregistrat al valvulei mitrale anterioare. În timpul sistolei ventriculare, linia echografică care reprezintă ecoul valvei mitrale închise are un traiect progresiv anterior (ventriculul stîng în întregime este deplasat către anterior în timpul sistolei) din punctul C pînă în punctul D, care marchează sfîrșitul sistolei ventriculare și momentul redeschiderii valvei mitrale. Orientînd fasciculul ultrasonic puțin mai caudal, se înregistrează simultan echograma valvulei mitrale posterioare care are o imagine (deplasare) opusă celei anterioare (imagine „în oglindă" sau W) și de amplitudine mai redusă (fig. 3.42).

Valva tricuspidă. Înregistrarea echogramei valvei tricuspide se obține prin orientarea transductorului medial față de poziția standard. În timpul

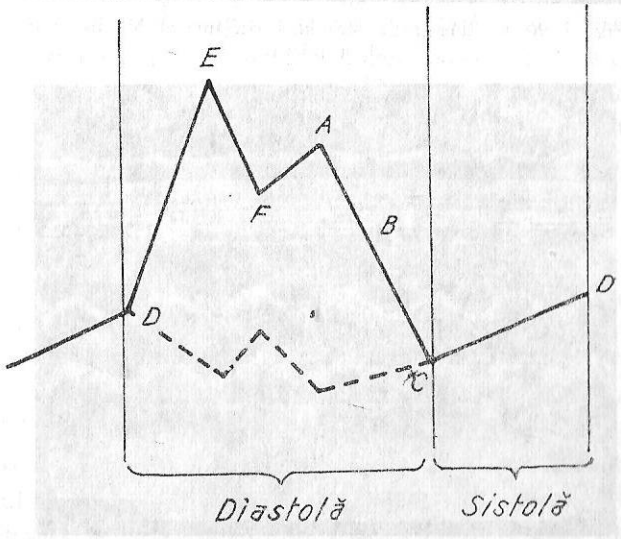


Fig. 3.42. — Schema echogramei valvei mitrale.

manevrei de orientare a fasciculului de ultrasunete, echograma septului interventricular se deplasează către posterior, echograma valvei tricuspide înregistrîndu-se deasupra ecoului septal. Echograma valvei tricuspide este asemănătoare cu cea a valvei mitrale.

Originea aortei (tractul de ieșire din ventriculul stîng) și valva aortică. Prin orientarea transductorului din poziția standard către medial și cranial, se obține echograma originii aortei (fig. 3.43). Peretele anterior al acestuia se înregistrează în continuarea echogramei valvulei mitrale anterioare. Echograma înregistrată a valvei aortice apare sub forma unor linii echografice subțiri situate între cei doi pereți ai originii aortei. Se pot evidenția numai

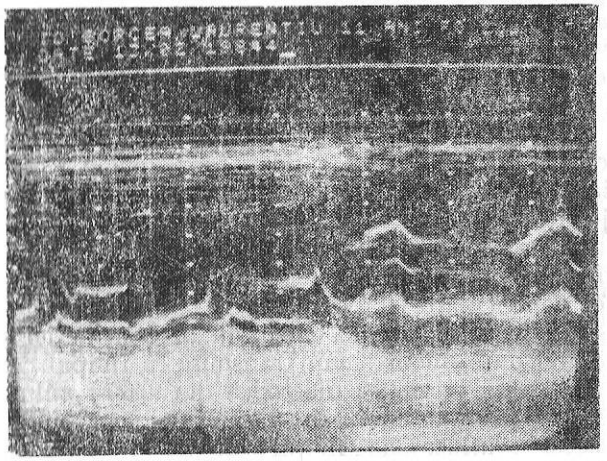


Fig. 3.43. — Echografie (modul M): „trecerea" de la planul valvei mitrale către planul originii aortei.

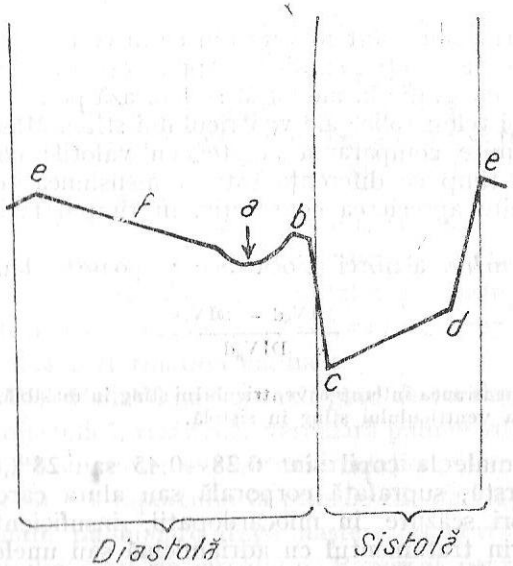


Fig. 3.44. — Schema echogramei valvei pulmonare.

două valvule: cea anterioară și cea posterioară. Valvulele aortei sînt subțiri și au inerție foarte mică, proprietăți care explică comportamentul lor echo-

grafic particular, constînd în deschidere și închidere bruscă. După înregistrarea unei deschideri bruște, valvulele stau deschise în timpul sistolei, înregistrate ca două linii paralele, apoi se închid la fel de brusc. În timpul diastolei echograma apare ca o linie de închidere care, în funcție de angulația transductorului, poate fi centrală sau ușor excentrică în interiorul echogramei originii aortei.

Valva pulmonară. Echograma valvei pulmonare se obține cu dificultate din cauza poziției anatomice a arterei pulmonare care la ieșirea din cord are o direcție posterioară. Nu poate fi înregistrat decît ecoul valvulei posterioare; cel al valvulei anterioare nu poate fi obținut din cauza poziției acesteia care este paralelă cu fasciculul de ultrasunete. Echograma valvulei pulmonare posterioare are următoarele repere: unda (depresiunea) *a* reprezintă efectul contracției atriale asupra acestei valvule; punctul *b* marchează poziția valvulei la începutul ejecției ventriculare; panta *b—c* reprezintă deschiderea sistolică rapidă, iar panta *c—d* poziția deschisă a valvulei în timpul sistolei; panta *d—e* reprezintă închiderea diastolică iar panta *e—f* poziția închisă a valvei în timpul diastolei ventriculare. Valva pulmonară se poate deschide înaintea începutului sistolei ventriculare ca rezultat al contracției atriului drept. Aceasta este posibil datorită presiunii transmise în timpul contracției atriului drept care depășește presiunea diastolică din artera pulmonară. Profunzimea depresiunii *a* și poziția punctului *b* variază fiziologic cu mișcările respiratorii, deoarece acestea influențează fluxul sanguin în cordul drept. În inspir unda *a* este mai adîncă și punctul *b* mai jos situat (fig. 3.44).

3.2.6.3. DETERMINAREA ECHOGRAFICĂ A FUNCȚIEI VENTRICULARE

Metodele ultrasonice sînt folosite din ce în ce mai frecvent pentru evaluările cantitative ale funcției cardiace. Aprecierea cea mai simplă a funcției ventriculare prin echografie în modul M se bazează pe măsurarea dimensiunilor telediastolice și telesistolice ale ventriculului stîng. Măsurarea dimensiunii telediastolice permite compararea acesteia cu valorile considerate normale pentru vîrstă, în timp ce diferența între dimensiunea telediastolică și cea telesistolică permite aprecierea contracției în timpul fazei de ejecție ventriculară stîngă.

Fracția de scurtare a fibrei miocardice se poate calcula după formula:

$$\frac{DIV_sd - DIV_ss}{DIV_sd}$$

în care DIV_{sd} este dimensiunea internă a ventriculului stîng în diastolă, iar DIV_ss reprezintă dimensiunea internă a ventriculului stîng în sistolă.

Valorile normale la copil sînt 0,28—0,45 sau 28%—45% și nu sînt influențate de vîrstă, suprafață corporală sau alură cardiacă. Fracția de scurtare are valori scăzute în miocardopatii, insuficiență cardiacă, miocardoze induse prin tratamentul cu adriamicină sau unele anestezice (halotan), insuficiență aortică. Valori crescute ale fracției de scurtare se întîlnesc la prematurii cu persistența canalului arterial și *shunt* stînga-dreapta și la bolnavii care primesc tratament cu digoxin. Fracția de scurtare poate avea valori normale în unele condiții patologice care includ leziuni cu suprаîncărcare volumetrică stîngă compensată: insuficiență aortică izolată, stenoză

aortică, boală pulmonară la nou-născut, insuficiență mitrală cu insuficiență cardiacă. În acest din urmă caz valorile normale sînt atribuite reducerii postsarcinii din cauza incompetenței valvei mitrale.

Viteza de scurtare circumferențială (Vcf) a fibrei miocardice include în formulă timpul de ejecție ventriculară stîngă (T.E.):

$$Vcf = \frac{DIV_sd - DIV_ss}{DIV_sd^3 \times TE}.$$

Prescurtările sînt explicate la formula fracției de scurtare. Valorile normale la sugar sînt 1,51 ± 0,04 circumferințe/s, iar la copii în vîrstă de 5—15 ani: 1,34 ± 0,37 circumferințe/s. Calculul Vcf este util pentru diagnosticul bolii miocardului. Vcf redusă se întîlnește în miocardopatii, miocardoze și stenoză mitrală. Vcf crescută se întîlnește în stenoza subaortică hipertrofică idiopatică, boli structurale de cord cu *shunt* stînga-dreapta, stenoză aortică moderată, la bolnavi care primesc tratament cu digoxin. Vcf variază invers proporțional cu postsarcina și direct proporțional cu alura cardiacă. Pentru evitarea interpretărilor eronate, Vcf calculată trebuie corectată în funcție de alura ventriculară. Presarcina nu influențează Vcf.

Fracția de ejecție ventriculară stîngă (FE) se calculează după formula:

$$\frac{DIV_sd - DIV_ss^3}{DIV_sd^3}$$

Valoarea normală medie este de 70% (minimă — 50%).

Intervalele de timp sistolic dau relații asupra inotropismului. Acestea sînt perioada de preejecție ventriculară (PPE) și timpul de ejecție ventricular (TEV) și pot fi calculate pentru fiecare ventricul în parte.

PPE este intervalul de timp între debutul complexului QRS pe electrocardiograma înregistrată și deschiderea valvei aortice și respectiv pulmonare. TEV reprezintă intervalul de timp între deschiderea și închiderea valvei aortice și respectiv pulmonare.

Pentru fiecare ventricul în parte poate fi calculat raportul PPE/TEV.

Intervalele de timp sistolic sînt influențate de patru factori: presarcina, postsarcina, starea contractilă a miocardului și conductibilitatea electrică a inimii. Dacă toți acești factori sînt constanți , timpii sistolici sînt utili pentru determinarea performanței cardiace.

Raportul PPEVd/TEVd are un înalt grad de corelare cu presiunea arterială pulmonară diastolică, rezistența vasculară pulmonară și presiunea pulmonară medie, fiind folosit pentru evaluarea circulației pulmonare. La nou-născut s-a constatat o scădere a raportului în primele zile de viață, atribuită scăderii rezistenței vasculare pulmonare după naștere. Raport crescut se constată în persistența tipului fetal de circulație. Raportul pentru ventriculul stîng a fost studiat la bolnavi cu d-transpoziție de mari vase, circumstanță în care este corelat cu starea circulației pulmonare. Determinarea intervalelor de timp sistolic se dovedește o metodă eficientă pentru studiul diagnosticului de d-transpoziție.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BLOCH A. — „L'échocardiographie". Med. et. Hyg., 1977, 35, 3 287.
2. FEIGENBAUM H. — Echocardiography, Lea and Febiger, Philadelphia, 1976.
3. FESSLOVA VLASTA, VISCONTI DI MARINO U., MARINI A. — „Indicazioni e limiti dell'echocardiografia in campo pediatrico". Prospettive in pediattria, 1978, 31, 317.
4. GHERASIM L., BRUCKNER I., CINTEZĂ M., POP T. — „Echocardiografia": Diagnosticul cu ultrasunete, red. Pop T., Ed. Medicală, București, 1982, 237.
5. GOLDBERG S.J., ALLEN H.D., SHAN D.J. — Pediatric and Adolescent Echocardiography A Handbook; Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, London, 1980.
6. MAIORESCU M. — „Metode de investigație specializate noninvazive în cardiologia pediatrică". Tendințe moderne în pediatrie, red. Maiorescu M., Ed. Medicală, București, 1982, 204.
7. MAIORESCU M., CIOFU E., STAMATE M., DIACONU TH. — „Valoarea investigației echografice în pediatrie — domenii de aplicare și limite. Partea I — Echocardiografia" *Pediatria*, 1983, XXXII, 3, 207.
8. MEYER R. — „Echocardiography". Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, Ed. a II-a, Moss Ac., Adams F H., Emmanouilides C.C., The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1977.
9. OBERHÄNSLI I. — „L'utilité de l'échocardiographie dans l'anlayse des malformations cardiaques cyanogènes", *Méd. et Hyg.*, 1977, 35, 3 320.
10. RUTISHAUSER W. — „La détermination échocardiographique de la fonction ventriculaire gauche". *Med. et Hyg.*, 1977, 35, 3 340.
11. SHAN D.J., ALLEN H.D., GOLDBERG S.J., SOLINGER R., MEYER R.A. — „Pediatric echocardiography: A rewiev of its Clinical utility". *J. Pediatr.*, 1975, 87, 3, 333.
12. SHAN D.J., DE MARIA A., KISSLO J., WEYMAN A. — „Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements". Circulation 1978, 58, 1 072.
13. SHAN D.J. — „Real-time two-dimensional echocardiography" *J. Pediatr.*, 1982, 99, 2, 175.
14. STREIANU C., DRĂGULESCU S.I. — Ecocardiografie clinică, Ed. Facla, Timișoara, 1981.
15. UNGUREANU-OLARIU ANA, SOCACIU ANA, TODERAN V., ANASTASIU MARIANA, SĂVULESCU MARTA: „Depistarea precoce a unor malformații congenitale de cord la nou-născutul și sugarul tînăr", *Pediatria*, 1979, XXVIII, 2, 119.

3.2.7. CATETERISMUL CARDIAC ȘI ANGIOCARDIOGRAFIA

BRADU FOTIADE

Prin cateterism cardiac se înțelege tehnica de introducere a unei sonde în interiorul cavităților cordului. Calea de intrare a sondei este o venă periferică (cateterism venos) sau o arteră periferică (cateterism arterial). Extrem de rar se utilizează tehnica de puncționare transtoracică a inimii. Prin denumirea de cateterism drept și stîng se precizează care din cavitățile drepte sau stîngi ale cordului sînt cateterizate.

3.2.7.1. ISTORIC

Primul cateterism la om a fost efectuat în 1929 de către W. Forssmann pe propria-i persoană. Căutînd o metodă directă de măsurare a debitului sanguin, și-a introdus singur o sondă printr-o venă a brațului pînă în atriul drept, demonstrînd colegilor inocuitatea metodei.

În deceniul următor cateterismul cardiac a fost utilizat sporadic de o serie de cercetători portughezi și francezi. Cei ce au pus tehnica la punct și au impus-o ca metodă curentă de diagnostic în clinică au fost. A. Cournand

și H.A. Ranges (1941), fapt pentru care împreună cu Forssmann au primit premiul Nobel pentru medicină în 1956.

La noi în țară primul cateterism și prima angiocardiografie s-au efectuat de către un colectiv de sub conducerea profesorului N. Hortolomei în 1952, dată la care s-a înființat și primul laborator de explorări funcționale cardiopulmonare, unde în decurs de 30 de ani s-au efectuat peste 15 000 de explorări invazive, mai întîi la spitalul Colțea și ulterior la spitalul clinic Fundeni din București (Ghițulescu T., 1954, Litarczek Gh. și Fotiade Bradu, 1955, Ghițescu T., 1957—1958, Ștefănescu T., 1958).

Ulterior s-au dezvoltat laboratoare asemănătoare la ASCAR și spitalul Panduri din București, precum și în majoritatea centrelor universitare (C.C. Iliescu 1959, Zăgreanu I. 1964, Brînzeu P. 1977). În prezent sînt peste 12 laboratoare de explorări invazive cardiovasculare la noi în țară.

3.2.7.2. INDICAȚIILE CATETERISMULUI CARDIAC

Dezvoltarea metodelor neinvazive moderne de tipul echocardiografiei, angiografiei cu izotopi și a tomoscanului radiologic, adăugate la criteriile devenite clasice de ECG, FCG și Rx, permit conturarea diagnosticului în scopul unui *screening* între diferitele cardiopatii, dar cînd se pune problema precizării diagnosticului pentru o expertiză medicală amănunțită, trebuie să se apeleze la tehnicile invazive de tipul cateterismului cardiovascular.

Indicația efectuării cateterismului vascular este extrem de vastă, practic aproape orice maladie cardiovasculară în orice stadiu al evoluției sale poate ridica probleme de diagnostic ce se cer a fi rezolvate prin măsurarea presiunilor intracavitare sau prin injectări selective de substanță de contrast.

Întotdeauna clinica apelează la cateterismul cardiovascular cînd este nevoie să se precizeze tipul leziunilor cardiace și gradul alterărilor fiziopatologice respective, elemente indispensabile pentru evaluarea prognosticului și a tratamentului de urmat.

Cateterismul cardiac și angiografia au o indicație absolută la bolnavi propuși chirurgiei reparatorii cardiovasculare (Marinescu V., 1960).

3.2.7.3. CONTRAINDICAȚII

Sînt numai relative, depinzînd de dotarea și experiența laboratorului de cateterism, în special de securitatea în care se poate efectua acest examen.

În general se recomandă ca un bolnav cu fenomene de insuficiență cardiacă congestivă marcată sau cu endocardită infecțioasă să fie amînat pînă la ameliorarea stării clinice. Cu cît însă starea pacientului este mai precară, cu atît mai mult se pune în cumpănă beneficiul pe care poate să-l aibă în urma efectuării cateterismului, în comparație cu riscurile acestei proceduri.

Majoritatea autorilor consideră că explorarea prin cateterism și angiografie trebuie să se facă numai în centrele cu profil medico-chirurgical, în care se poate asigura o reanimare promptă sau eventual o intervenție chirurgicală de urgență. Este obligatoriu să existe posibilitatea tratării oricărui tip de incident sau accident ce poate să survină în timpul cateterismului (sîngerare, tromboză, aritmie gravă, șoc anafilactic sau oprire circulatorie).

Dacă nu se poate asigura securitatea pacientului și dacă nu se scontează într-o ameliorare a condiției bolnavului în raport cu datele explorării, atunci cateterismul cardiac este contraindicat ca fiind inutil și periculos.

3.2.7.4. INCIDENTE ȘI ACCIDENTE

Această metodă de examen nu este complet inofensivă. Frecvența și gravitatea incidentelor depind în primul rînd de experiența personală și tehnica utilizată. (Marinescu V. și colab., 1948). Pentru informație redăm în tabelul 3.9. o statistică publicată în 1968, care reprezintă accidentele din mai multe centre medicale din Statele Unite, unele cu experiență mai redusă, altele cu un rulaj mai mare de bolnavi (tabelul 3.9).

Frecvența incidentelor și accidentelor crește la persoanele înfricoșate, insuficient sedate, cu iritabilitate miocardică, cu cianoză sau acidoză metabolică. Pe de altă parte anestezia generală la un copil este o condiție defavorizantă datorită dificultăților ce le ridică controlul eficienței ventilației spontane la subiectul neintubat.

După statistica sus-amintită a lui E. Braunwald, complicații majore apar în medie la 3% din bolnavii peste un an, la 6,6% din copiii sub 1 an și la 15,4% din sugarii sub 1 lună. Pe de altă parte, dacă mortalitatea la cateterism este de 0,14% la cei peste 1 an, ea crește la 6% la sugarii sub o lună.

J.D. Keith și colab. comunică în 1978 incidența mortalității la cateterism, care este de 0,05% la cei 7 843 copii peste 1 an, de 0,5% la 2 942 copii între 1 lună și 1 an și de 6,6% la 1 470 sugari sub o lună.

Tabelul 3.9

Frecvența accidentelor la cateterismul cardiac, la bolnavii cu vîrsta peste 1 an (Experiența acumulată pe un număr de 12 367 de proceduri, după Braunwald E. și colab., 1968)

Mortalitate 0,14%	
Complicații majore 3,0%, respectiv:	
— Aritmii grave: — fibrilație ventriculară	0,48%
— tahicardie paroxistică ventriculară	0,10%
— bradicardie accentuată	0,30%
— bloc complet A.V.	0,07%
— Perforații cardiace sau ale marilor vase	0,80%
— Complicații locale arteriale (tromboză, disecție, perforații, fals anevrism)	
— Embolie sistemică	0,06%
— Embolie, infarct pulmonar	0,09%
— Leziuni ale sistemului nervos central (focale sau difuze, embolice sau toxice)	0,19%
— Hipotensiune severă (reacție vaso-vagală la substanța de contrast)	0,13%
— Corp străin rămas în organism (înnodare sondă, rupere de ac sau sondă)	0,08%
— Alergie la substanță de contrast	0,04%
— Procese inflamatorii generale	0,02%
— Infecții la locul de intrare	0,08%

Cauzele morții s-au datorat perforării inimii sau vaselor mari (cu sonda sau jetul de substanță de contrast), aritmiilor grave ireductibile (bradicardie cu asistolie, fibrilație ventriculară), infarctului miocardic și disecției arterei coronare (ultimile două ca o consecință a cateterizării arterei coronare).

Practic însă, pentru bolnavul care este treaz, calm, încrezător și în condițiile unei echipe cu experiență, accidentele sînt practic nule. Singurele incidente care greu pot fi prevenite sînt eventuala inoculare cu virusul hepatitei sau apariției frisonului, amîndouă legate de dificultatea obținerii unei sterilizări perfecte a materialului plastic care nu rezistă la autoclavare. Din acest motiv se recomandă ca întregul set de sonde, seringi, prelungitoare, robinete, fitinguri, teci, dilatatoare din plastic să fie aruncate după prima întrebuințare.

Inerente sînt și extrasistolele determinate de manevrarea sondei în atriu și ventricul. Controlul continuu al ECG permite semnalizarea la timp a acestor aritmii și corectarea poziției sondei de cateterism.

3.2.7.5. REACȚII LA ANGIOGRAFIE

Cele mai multe preparate utilizate în ultimul timp sînt compuși ai diatrizoatului sau a iotolamatului cu baza de sodiu sau metilglucamină și cu metrizoat.

Substanța românească Odiston echivalentă cu Urografin — Schering sau Uromiro-Bracco, este compus amidotrizoat cu metil-glucamină. În arteriografie se utilizează concentrația 75%, rar cea de 60%. Pentru o injectare angiografică se recomandă o cantitate maximă de 1 ml/kg. Se pot repeta în aceeași ședință pînă la 3 ml/kg. Dacă este necesar să se mai execute angiografii suplimentare se așteaptă eliminarea substanței prin rinichi (controlul radiologic al vezicii urinare), respectiv cca 20 minute. Doza totală limită nu trebuie să depășească pentru sugar 4 ml/kg și pentru copilul mare 5—6 ml/kg (Keith J.D., 1978).

În tabelul 3.10 redăm frecvența incidentelor datorită manevrelor de angiografie din statistica strînsă de E. Braunwald.

În privința testului de descoperire a sensibilității la substanța de contrast, majoritatea autorilor sînt de acord că această precauție se dovedește a fi practic inutilă, neajutînd la decelarea cazurilor care vor prezenta incidente sau reacții nedorite la angiografie (J.D. Keith, 1978).

Tabelul 3.10

Frecvența complicațiilor asociate angiografiei (Experiența acumulată pe 9 483 proceduri, după Braunwald E., 1968)

Total complicații; 3,59%	
— datorită substanței de contrast	0,90%
— perforarea cavității cardiace cu extravazarea substanței de contrast în sacul pericardic	0,24%
— tulburări difuze ale sistemului central	0,08%

3.2.7.6. TEHNICA

3.2.7.6.1. Sondele de cateterism

Sînt tuburi confecționate din material plastic cu o terminație externă (proximală) cu ambou de fixare la tubulatura de perfuzie și o terminație internă (distală) cu una sau mai multe găuri (cu sau fără vîrf astupat). Sondele cu un singur orificiu în vîrf sînt utilizate pentru înregistrarea presiunilor

din „capilarul pulmonar" sau pentru injectări suprasselective în vase mici (coronare, splenică, renale, cerebrale etc.), pe cînd sondele cu găuri laterale sînt indicate pentu angiografii cu debit mare de substanță de contrast (găurile laterale diminuă reculul sondei în momentul injectării). Porțiunea distală a sondei are o anumită curbură care ușurează dirijarea vîrfului spre orificiul dorit. Materialul din care este confecționată sonda are o serie de calități fizice indispensabile, respectiv este opacă la trecerea razelor Roentgen, suprafața externă este lisă- netrombogenică; sonda are o anumită elasticitate și rigiditate și în special trebuie să răspundă fidel la mișcările de torsiune.

Manevrarea sondei introduse în corpul pacientului se face din exterior prin mișcări de împingere și rotație. Controlul poziției și parcursul sondei se fac radioscopic. Lumenul sondei transmite presiunea din cavitatea de unde se află orificiul din vîrf, la electromanometrul din exterior care transformă variațiile de presiune în variații de curent electric ce sînt măsurate și înscrise împreună cu alte elemente de referință (de obicei ECG). Pentru a nu se astupa sonda, ea trebuie periodic perfuzată cu ser fiziologic, cu sau fără heparină.

Sînt sonde cu funcții speciale. Astfel sînt sonde cu electrozi cu inele de argint sau platină montate aproape de vîrf, care intră în contact cu endocardul și permit înregistrarea ECG intracavitar sau a curentului de acțiune a fasciculului Hiss, sau transmit spre miocard impulsul de excitație a unui *pace-maker* artificial. Alte sonde cu electrod cu platină permit înregistrarea curbelor de diluție cu acid ascorbic sau cu hidrogen. Sondele cu termistor în vîrf sînt utilizate pentu înregistrarea curbelor de termodiluție. În sfîrșit sînt sonde cu un balonaș gonflabil aproape de vîrf cu ajutorul căruia se pot astupa anumite orificii vasculare și întrerupe momentan circulația regională, fapt ce permite un examen hemodinamic în condiții speciale ce simulează condiția care va exista după închiderea chirurgicală a respectivului circuit. Sondele de acest gen mai pot fi utilizate pe de altă parte pentru tratarea unor leziuni vasculare, cum ar fi întreruperea unei hemoragii, a unei fistule arteriovenoase sau dilatarea forțată a unei stenoze arteriale.

3.2.7.6.2. Introducerea sondei

Sonda se introduce transcutan sau prin descoperirea chirurgicală a vasului. Fiecare metodă are avantajele sale.

Metoda transcutană se execută după tehnica imaginată de Seldinger în 1956. Se punctionează transcutan artera sau vena respectivă și prin lumenul acului se introduce un ghid metalic. După ce se scoate acul se surfilează pe mandren sonda de cateterism și se introduce în lumenul vascular (fig. 3.45).

Sonda se introduce printr-un vas al membrului superior sau al membrului inferior. În marea majoritate a situațiilor se preferă vena și artera femurală, la nivelul trunchiului inguinal. Cînd se utilizează tehnica de descoperire se preferă atacarea venei safene la nivelul crosei, vas suficient de mare și care poate fi ligaturat în final fără probleme. Cînd vasele membrelor inferioare sînt obstruate, se apelează la calea de abord a membrului superior, de obicei stîng.

Intrarea în inimă prin vena cavă superioară are avantajul ușurinței de trecere a vîrfului sondei din ventriculul drept în artera pulmonară, manevră deseori dificilă cînd se introduce sonda prin cava inferioară, în special la inimile cu cavități drepte foarte dilatate (Ștefănescu T., 1958).

Descoperirea chirurgicală a vaselor la membrul superior se execută la nivelul plicii cotului. În schimb, pentru introducerea transcutană se recomandă regiunea axilară, unde vasele sînt mult mai groase decît la plica cotului.

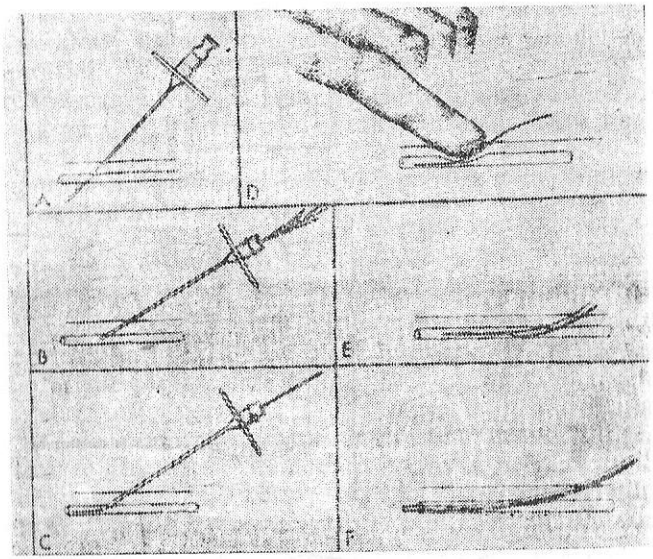


Fig. 3.45. — Tehnica Seldinger de introducere transcutană a sondei de cateterism.

A. punctie transfixiantă a vasului; B. retragerea acului pînă apare sînge prin ac; C. introducerea mandrenului metalic în lumen; D. se retrage acul menținîndu-se pe loc mandrenul; E. se surfilează sonda peste mandrenul metalic; F. sonda cu sau fără mandren, este împinsă prin lumenul vasului.

3.2.7.6.3. Aparatura

Aparatura radiologică este compusă dintr-o masă specială de cateterism, cu un tub radiologic dedesubt și amplificator de luminozitate cu sistem de televiziune în circuit închis deasupra bolnavului (fig. 3.46).

Înregistrările hemodinamice se fac pe o aparatură multicanal, care poate recepționa cel puțin o presiune intracavitară și un traseu ECG (eventual două manometre, un microelectromanometru, un canal pentru calculul indicilor derivați din dp/dt, două canale pentru ECG — Hiss, un canal pentru endo-fonocardiografie, sincronizator pentru declanșarea sistemului de injectare în raport cu faza ciclului cardiac etc.).

Roentgencinematografierea imaginilor amplificatorului de luminozitate, pe film de 16 mm sau 35 mm cu viteza de 24—48 imagini pe secundă este sistemul cel mai utilizat. Există posibilitatea de a controla pe ecranul de televiziune imaginile radiologice care se filmează. Prin înregistrarea simultană a imaginilor de televiziune pe bandă magnetică, toată secvența de angiografie poate fi vizualizată imediat după terminarea injectării.

În angiografie trebuie să se injecteze o cantitate relativ mare de substanță de contrast într-un timp foarte scurt. Această injectare neputîndu-se efectua cu mîna, sînt seringi de injectare automate, propulsate de aerul comprimat, sau electromecanice.

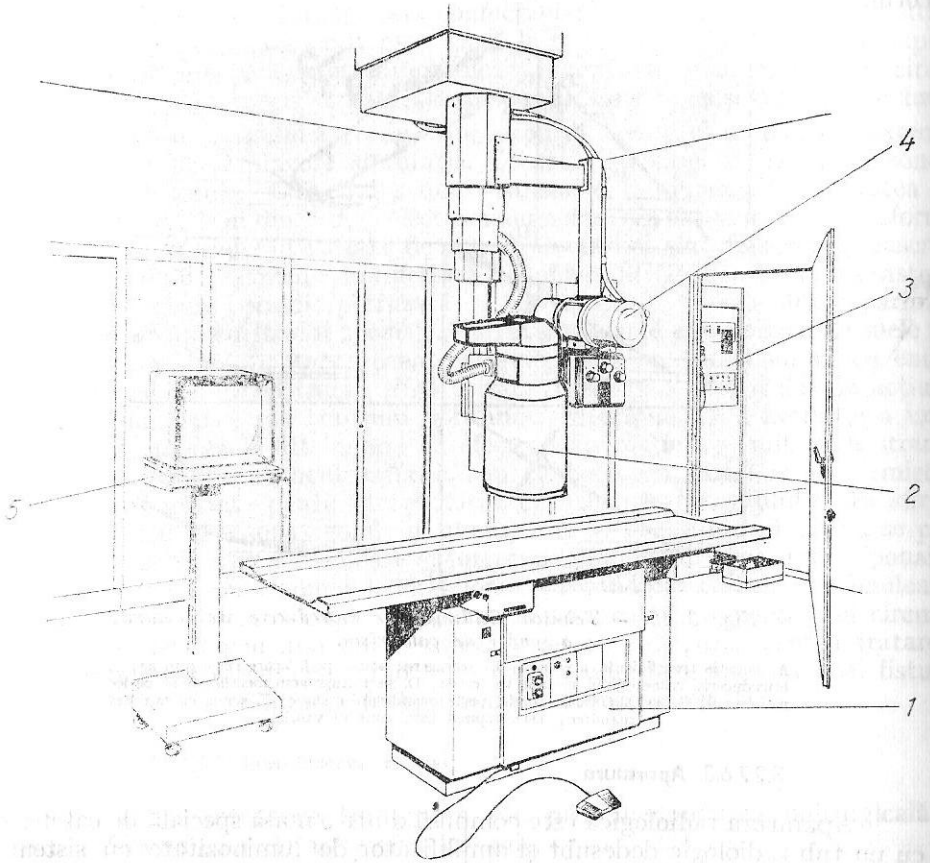


Fig. 3. 46. — Sala de cateterism și angiografie.

1. masa de cateterism cu tub radiologic dedesubt; 2. amplificatorul de luminozitate cu sistemul de recepție pe circuit de televiziune sau pe film de cinematografie; 3. masa de comandă a aparaturii Roentgen și aparatura de măsurat și înregistrat parametrii fiziologici; 4. al doilea tub radiologic pentru efectuarea seriografiilor cu filme mari (AOT, Puck); 5. monitor de televiziune.

Pentru asigurarea securității bolnavului în sala de cateterism trebuie să existe întregul instrumentar pentru reanimare cardiopulmonară, din care nu trebuie să lipsească priza de oxigen, trusa de intubație, respiratorul artificial manual și defibrilatorul cardiac extern.

3.2.7.6.4. Pregătirea bolnavului

În dimineața zilei de explorare copilul nu mănîncă nimic. Cu 24 ore înainte se întrerupe medicația betablocantă și digitalică. Înainte de cateterism se face un control dacă nu a apărut o stare infecțioasă intercurentă.

Se controlează ultimile probe de sîngerare — coagulare, ureea și creatinina sanguină.

Cu 1/2 oră înainte de examen se face o preanestezie cu Romergan 0,5 ml/kg i.m. și Diazepam i.m. (0,25—0,30 mg/kg).

La copilul peste vîrsta de 6 ani se încearcă efectuarea explorării numai sub anestezie locală. Dacă copilul este mai mic sau nu poate fi convins să stea liniștit, se instituie o anestezie generală cu barbituric intramuscular.

Anestezia generală necesită montarea unei pipe Guedel și controlul continuu al respirației.

Descoperirea chirurgicală sau puncția transcutană se face după injectarea locală cu xilină 0,5—1% în mai multe straturi (nu mai mult de 4 mg/kg).

De la început se introduce un bol de heparină prin sondă (1 mg/kg) suficient pentru toată durata cateterismului.

3.2.7.7. TACTICA CATETERISMULUI CARDIAC

Pe baza examenului clinic și al explorărilor neinvazive se conturează un diagnostic de prezumpție care motivează indicația de cateterism. Pe baza acestor date se hotărăște tactica care trebuie să fie urmată în timpul explorării. De exemplu, dacă este vorba să se precizeze importanța unei stenoze, este suficient să se facă numai măsurători de presiune în cordul drept, precum și oximetria în sîngele din artera pulmonară și artera periferică.

De asemenea, cateterismul drept este suficient dacă copilul prezintă o cardiopatie congenitală cu suprasolicitare a cordului drept. Parcursul sondei, trecerea prin defectele septale sau aorto-pulmonare, măsurătorile de presiune și de oximetrie etajate în fiecare cavitate, angiografia cu cinema-angiografie selectivă sînt de obicei suficiente pentru precizarea diagnosticului anatomic, precum și aprecierea capacității funcționale a ventriculului drept și a circulației pulmonare.

Dacă însă diagnosticul clinic este de dublă leziune mitrală, leziune aortică sau defect congenital ce afectează cavitățile cordului stîng, trebuie să se efectueze și un cateterism stîng în aceeași ședință cu cel drept.

Cateterismul stîng se realizează pe cale transseptală cu tehnica Ross-Brockenbrough sau cu trecerea sondei printr-un *foramen ovale* patent (în special la copiii mici). La copiii mari, se utilizează frecvent calea retrogradă aortică cu trecerea sondei prin sigmoidele aortice în ventriculul stîng și eventual chiar în atriul stîng (Ghițescu T. și colab., 1958).

Locul unde se efectuează angiografia selectivă, precum și poziția radiologică trebuie aleasă cu grijă, avînd în vedere că numărul de injectări este limitat de cantitatea maximă admisibilă de substanță de contrast. Alegerea se face în raport cu datele de diagnostic clinic și cu elementele obținute pe baza presiunilor, oximetriei și poziției radiologice a sondei.

Rezultatul final pe baza elementelor hemodinamice și al imaginilor angiografice trebuie exprimat clar, subliniindu-se datele sigure, dar precizînd pe de altă parte și ce nelămuriri sau discordanțe rămîn după cateterismul cardiac. Din experiența spitalului Fundeni rezultatul scris nu poate înlocui discuția vie în colectiv medico-chirurgical în care să se expună toate argumentele clinice și de laborator pe baza cărora se hotărăște recomandarea terapeutică cea mai favorabilă bolnavului.

3.2.7.8. REZULTATELE OBȚINUTE PRIN CATETERISM CARDIAC

Vom trece în revistă datele hemodinamice și radiologice ce se pot obține (în afară de angiografie).

Poziția radiologică a sondei poate să ne dea multe indicații asupra eventualei anomalii congenitale.

În mod normal sonda introdusă în vena cavă inferioară (a) este dirijată spre atriul drept (b), ventriculul drept (c) și artera pulmonară (d) (fig. 3.47).

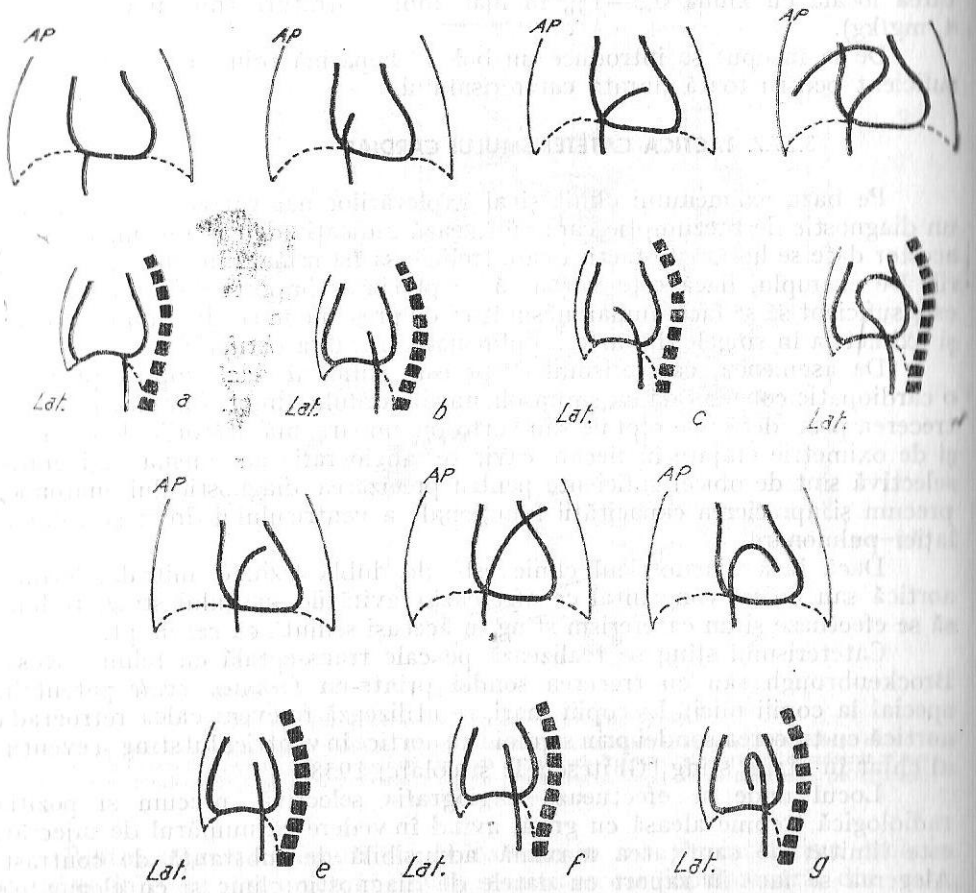


Fig. 3. 47. — Schema proiecției radiologice a sondei de cateterism.

Imagini radioscopice în poziție anteroposterioară (AP) și laterală (Lat). a. sonda cu vîrful în vena cavă inferioară; b. în atriul drept; c. în ventriculul drept; d. în artera pulmonară în poziție „înfundată" sau a „capilarului pulmonar"; e. vîrful sondei este trecut în atriul stîng prin comunicare interatrială; f. în vena pulmonară stîngă; g. și în ventriculul stîng.

În defectele septale atriale sonda poate trece în atriul stîng (e), într-o venă pulmonară (f) sau chiar în ventriculul stîng (g). De asemenea din ventriculul drept sonda poate trece în aortă printr-un defect septal interventricular sus situat.

Mai mult, în cazul cateterizării unei vene pulmonare se poate aprecia, după poziția radiologică a sondei, dacă vena respectivă se varsă normal în atriul stîng sau anormal în cordul drept. De asemenea se pot face aprecieri asupra mărimii și poziției unui defect septal atrial, sau despre existența unei inversări a raportului de poziție dintre artera pulmonară și aortă (transpoziție de mari vase).

Presiunile intracavitare. A. *Presiunile absolute* se măsoară în mmHg. Nivelul hidrostatic de „zero" este la jumătatea diametrului anteroposterior al toracelui.

Sînt trei valori de presiune care interesează: presiunea sistolică— P_s, presiunea diastolică Pd și presiunea medie $\overline{P}$. Presiunea medie este integrată de un sistem electronic.

Valorile normale ale presiunilor sînt indicate în tabelul 3.11. Depășirea acestor limite certifică existența unei stări patologice.

În practică nu este util să se rețină toate cifrele de presiune. Astfel, pentru atrii este suficientă presiunea medie. La ventriculi nu interesează presiunea medie, în schimb se măsoară presiunea sistolică și presiunea de la sfîrșitul diastolei (imediat după unda „a"), denumit presiunea telediastolică. Pentru artere se rețin toate cele trei valori, cea mai importantă fiind presiunea medie.

Tabelul 3. 11

Presiunile intravasculare (în mmHg) găsite la copii și 24 adulți din punct de vedere hemodinamic (Laboratorul de explorări funcționale al Spitalului clinic Fundeni — București)

Parametrul măsurat	Simbolul	Media	E.S.	D.S.
Presiunea medie în atriul drept	$\overline{P}$AD	1,6	0,6	3,5
Presiunea telediastolică ventriculară dreaptă	PtdVD	2,5	0,4	5,5
Presiunea sistolică ventriculară dreaptă	PsVD	26,0	0,9	11,2
Gradientul sistolic între ventriculul drept și artera pulmonară	dpVD-AP	3,8	0,5	3,8
Presiunea sistolică din artera pulmonară	PsAP	21,8	0,8	10,4
Presiunea diastolică din artera pulmonară	PdAP	7,7	0,5	3,6
Presiunea medie din artera pulmonară	$\overline{P}$AP	12,6	0,4	5,3
Presiunea medie din capilarul pulmonar	$\overline{P}$cP	6,5	0,3	4,1
Presiunea sistolică din aortă	PsAo	116,8	2,8	33,5
Presiunea diastolică din aortă	PdAo	69,5	1,9	22,5
Presiunea medie din aortă	$\overline{P}$Ao	88,5	2,2	26,5
Presiunea telediastolică ventriculară stîngă	PtdVS	6,8	0,2	6,1

N. B. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic între parametrii subiecților adulți față de cei ai copiilor. Toate cateterismele s-au executat sub anestezie locală.

Se acceptă ca limită superioară a presiunii telediastolice ventriculare drepte, valoarea de 7 mmHg (Fotiade B., 1966) iar pentru ventriculul stîng 12 mmHg. Peste aceste limite complianța ventriculară este anormal de scăzută (hipertrofie marcată, pericardită constrictivă, insuficiență contractilă).

Avînd în vedere dificultatea cateterizării atriului stîng, se acceptă presiunea recepționată în așa-zisa poziție de „punte" sau de capilar pulmo-

nar" Pw sau Pcp, ca reprezentînd presiunea din atriul stîng (fig. 3.48). Sonda introdusă în artera pulmonară prin cateterism drept este împinsă spre periferie pînă ce reuşeşte să astupe o mică arteră pulmonară. În acest moment orificiul din vîrful sondei nu mai este sub influenţa presiunilor din artera pulmonară, ci recepţionează presiunile transmise retrograd din atriul stîng prin venele şi capilarele pulmonare.

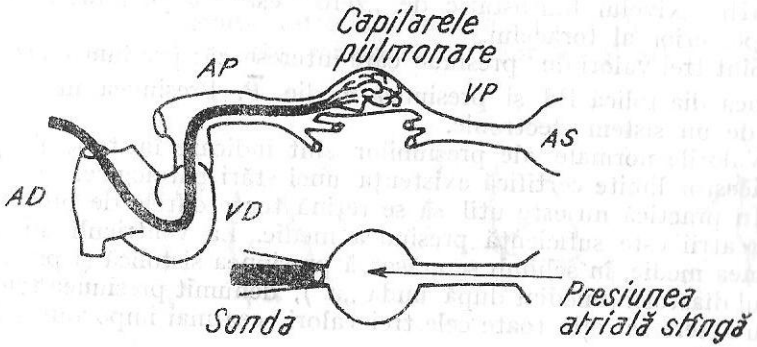


Fig. 3. 48. — Schiţa poziţiei de înregistrare a presiunii „de punte" sau a „capilarului pulmonar".

Sonda fiind introdusă printr-o venă a membrului superior străbate cavitatea atriului drept (AD), ventriculul drept (VD) şi artera pulmonară (AP) şi este împinsă spre periferia patului arterial pulmonar pînă ce obstrucează un ram cu lumen mai mic decît diametrul exterior al sondei; din acest moment lumenul sondei şi respectiv electromanometrul exterior sînt în legătură cu regimul de presiune reflectat dinspre venele pulmonare (VP) şi atriul stîng (AS).

Presiunea capilară medie este cu puţin mai mare decît presiunea medie din atriul stîng, diferenţă însă neglijabilă pentru clinică, în special cînd există o hipertensiune venoasă pulmonară.

Presiunea capilară este un parametru hemodinamic extrem de important care arată gradul de creştere a presiunii arteriale stîngi în leziunile mitrale, iar în lipsa unei afecţiuni mitrale este un indicator al funcţiei de pompă a ventriculului stîng.

B. *Curbele de presiune* sînt diferite de la cameră la cameră. Schematic, curba înregistrată în atriu prezintă oscilaţii de amplitudine mică (diferenţiala mică) la valori mici de presiune, curba de presiune din ventricul prezintă o amplitudine mare sistolico-diastolică (diferenţială amplă), iar curba de presiune din arteră este cu amplitudine redusă, dar la valori mult mai mari decît în atriu.

Presiunea normală atrială (fig. 3.49) are o configuraţie caracteristică cu trei unde pozitive (a, c, v) urmate de trei pante negative (x, x_1, y).

Curba de presiune din ventricul este identică cu cea din atriu pe perioada de timp cît valvele atrio-ventriculare sînt deschise. După ce aceste valve se închid, presiunea înscrie o pantă ascendentă în timpul sistolei isovolumice, un platou în perioada expulsiei şi apoi o pantă descendentă a relaxării isovolumice ventriculare.

Curba de presiune a ventriculului drept se aseamănă mult cu cea a ventriculului stîng (fig. 3.50). Diferenţa la normali constă în forma pla-

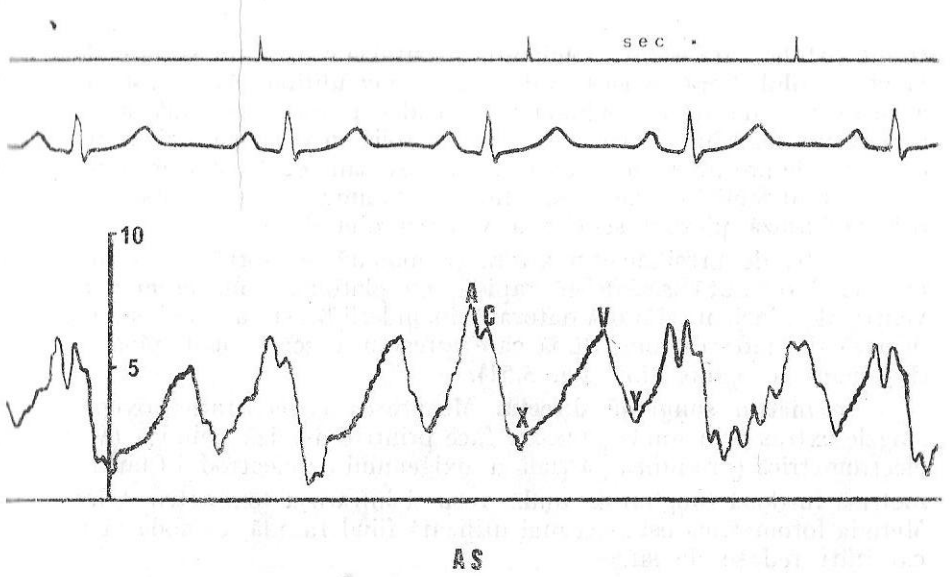


Fig. 3. 49. — Curba de presiune normală din atriu (stîng). De sus în jos, timpul, ECG, curba de presiune, linia de referinţă de presiune „zero". La stînga, scala presiunilor în mmHg.

A, contracţia atrială; C, momentul închiderii valvelor atrioventriculare; X — depresiunea datorată deplasării planşeului atrioventricular spre ventricul în timpul expulziei; V — deschiderea valvei atrioventriculare; Y = perioada de umplere rapidă ventriculară.

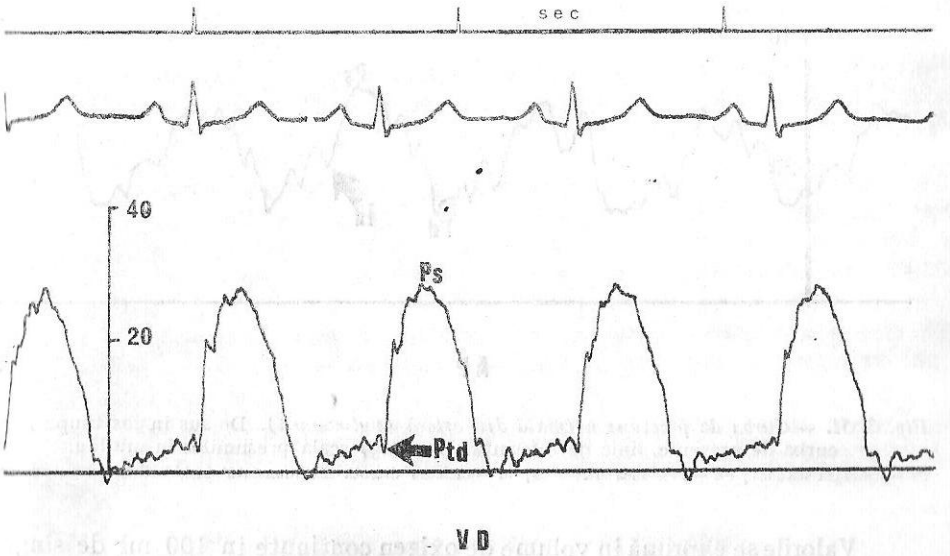


Fig. 3. 50. — Curba de presiune normală din ventricul (drept). De sus în jos, timpul, ECG, curba de presiune, linia de referinţă. La stînga scala presiunilor în mmHg. Ps = presiunea sistolică sau maximă. Ptd = presiune telediastolică.

toului sistolic, care este predominant orizontal la ventriculul stîng și descendent la ventriculul drept. Această diferență este condiționată de rezistența diferită a aortei față de artera pulmonară. Scăderea experimentală a presiunii în aortă determină înclinarea platoului sistolic a ventriculului stîng, pe cînd creșterea de presiune în artera pulmonară sau egalizarea presiunilor dintre cei doi ventriculi (de exemplu, din cauza unui defect septal ventricular), orizontalizează platoul sistolic a ventriculului drept.

Curba de presiune din artera pulmonară și aortă se aseamănă între ele, avînd o pantă ascendentă rapidă, un platou sistolic asemănător cu cel ventricular, incizura dicrotă datorată închiderii bruște a valvelor sigmoidiene, urmată de unda dicrotă, după care presiunea scade lent pînă la o nouă deschidere a sigmoidelor (fig. 3.51).

Oximetria sanguină directă. Măsurarea concentrației oxigenului din sîngele extras prin sondă se poate face printr-o analiză chimică (Van Slyke) electrometrică (presiunea parțială a oxigenului cu electrodul Clark) sau fotometrică în două lungimi de undă, roșu și infraroșu (oximetru Atlas, Kipp). Metoda fotometrică este cea mai utilizată fiind rapidă, comodă și necesitînd cantități reduse de sînge.

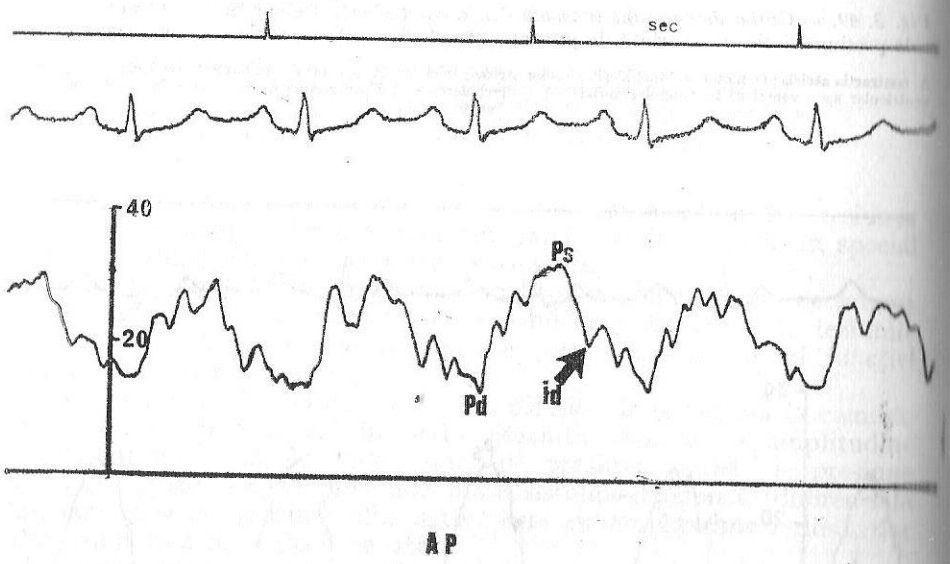


Fig. 3. 51. — Curba de presiune normală din arteră (pulmonară). De sus în jos timpul, ECG, curba de presiune, linia de referință. La stînga scala presiunilor în mmHg.
Ps — presiunea sistolică; Pd — presiunea diastolică; id — incizura dicrotă sau momentul închiderii valvelor sigmoidiene

Valorile se exprimă în volume de oxigen conținute în 100 ml de sînge — VO_2 (vol. O_2/100 ml) sau în procente de saturație în oxigen a hemoglobinei — SO_2 — (HbO_2%). Între aceste două valori este o relație constantă, 1 gram de hemoglobină complet oxigenată fixînd 1,34 vol. O_2.

Oximetria este necesară pentru calcularea debitului sanguin pulmonar după principiul lui Fick și pentru diagnosticul eventualelor *shunt*-uri dintre cele două circulații.

Shunt-ul dreapta-stînga este indicat cu litera x și poate fi la nivel atrial — x' —, ventricular — x'' — sau al marilor vase — x''' —.

Shunt-ul stînga-dreapta însemnat cu litera — y — este trecerea anormală a unei cantități de sînge din circulația stîngă spre cea dreaptă la nivel atrial — y' —, ventricular — y'' — sau aorto pulmonar — y''' —.

Shunt-ul este diagnosticat pe baza comparației probelor de oxigen recoltate din cavitățile inimii. În cazul unei suspiciuni de *shunt* stînga-dreapta se extrag probe din cele două cave, din atriul drept, din ventriculul drept și artera pulmonară (uneori chiar mai multe probe etajate din aceeași cavitate). Dacă nu este un *shunt* stînga-dreapta, oximetria din venele cave, atriu, ventricul și artera pulmonară sînt identice. Dacă oximetria medie a celor două cave este mai mică decît oximetria din atriu, ventricul și artera pulmonară, atunci există un *shunt* stînga-dreapta interatrial. Dacă oximetria din cave este egală cu cea din atriu, dar în ventricul și artera pulmonară se găsește un supliment de sînge oxigenat, avem certitudinea unui *shunt* la nivel ventricular. Un canal arterial cu *shunt* stînga-dreapta determină creșterea oximetriei în artera pulmonară față de cavitățile din *amonte*.

După A. M. Rudolph și G. G. Cayler (1958) pentru a fi sigur că există un *shunt* stînga-dreapta, trebuie ca diferența de saturare în oxigen a probei din atriul drept să fie cu 10 procente mai mare față de proba din vena cavă superioară; proba de sînge din ventriculul drept să fie cu cel puțin 7% mai mare decît saturarea sîngelui din atriul drept; proba de sînge din artera pulmonară să fie cu cel puțin 5% mai mare decît saturarea în oxigen a sîngelui din ventriculul drept.

Desaturarea arterială periferică corespunde scăderii oximetriei arteriale periferice sub 93% HbO_2. Comparînd probele de sînge recoltate din atriul stîng, ventriculul stîng și aortă, se poate pune diagnosticul existenței *shunt*-ului dreapta-stînga.

Consumul de oxigen global. Consumul de oxigen al subiectului este al doilea parametru din formula Fich pentru calcularea debitului cardiac. Consumul de oxigen se măsoară pe o durată de 10 min., recoltînd aerul expirat de bolnav și analizînd concentrația oxigenului din amestecul respectiv.

Consumul de oxigen se indică cu simbolul — $\dot{V}O_2$ — și se exprimă în ml oxigen pe minut consumați de subiect în perioada de recoltare din timpul cateterismului.

Mai puțin precis, consumul de oxigen se poate aprecia teoretic și din tabele ale metabolismului bazal în funcție de sex, vîrstă, greutate și înălțime.

3.2.7.9. CALCULUL PARAMETRILOR HEMODINAMICI

Pe baza valorilor obținute în timpul cateterismului cardiac (presiuni, oximetrii și consum de oxigen) se calculează o serie de date hemodinamice care concretizează tabloul funcțional al bolnavului.

Debitul sanguin. Se măsoară debitul circulației pulmonare — $\dot{Q}P$ —, debitul circulației sistemice sau debitul aortic — $\dot{Q}Ao$ — și eventual debitul de *shunt* dreapta-stînga — $\dot{Q}x$ —, sau stînga-dreapta — $\dot{Q}y$ —.

Metoda cea mai exactă de determinare a debitului cardiac se bazează pe principiul lui Fick:

$$\dot{Q} = \frac{\dot{V}O_2}{C_A - C_V}$$

în care la numărător este consumul de oxigen al organului examinat, iar la numitor diferența arterio-venoasă în oxigen a sîngelui care intră și iese din respectivul organ.

Cînd se măsoară debitul cardiac ce trece prin plămîn, la numărător se introduce consumul de oxigen al subiectului și la numitor concentrația oxigenului din sîngele venos pulmonar — C_{VP} — minus concentrația oxigenului din sîngele din artera pulmonară C_{AP}.

În formula de calcul a debitului aortic, la numărător rămîne același factor, consumul de oxigen al subiectului, în schimb la numitor se introduce concentrația oxigenului din vena pulmonară — C_{VP} — minus concentrația oxigenului din media celor 2 cave — C_{VC} —.

La subiecții fără *shunt*-uri debitul pulmonar este egal cu cel aortic.

Pentru a avea posibilitatea de a compara debitul cardiac între diferiți bolnavi, el se normalizează la suprafața corporală a subiectului și are denumirea de „index cardiac".

Indexul cardiac normal este peste 2,5 l/min/m² (tabelul 3.12). Sub această limită indică starea de insuficiență a funcției de pompă a inimii.

Tabelul 3.12

Debitul cardiac, consumul de oxigen și oximetria găsite la 18 copii și 24 adulți normali (Laboratorul de explorări funcționale la Spitalul Clinic Fundeni din București)

Parametrul măsurat	Simbol	Media	E.S.	D.S
Index cardiac (l/min/m²)	I.C.	4,3	0,2	1,2
Debit sistolic (ml/m²)	$\dot{Q}$ sist.	47,5	1,6	20,5
Consum de oxigen teoretic raportat la cel măsurat	—	1,0	0,04	0,4
Oximetria în artera pulmonară	$HbO_2\%AP$	79,4	0,6	7,5
Volume de oxigen în artera pulmonară	C_{AP}	13,9	0,3	4,0
Oximetria în aortă	$HbO_2\%Ao$	97,3	0,3	3,0
Volume de oxigen în aortă	C_{AO}	17,1	0,4	4,3
Diferența arteriovenoasă pulmonară în oxigen	$C_{AO}C_{AP}$	3,3	0,1	1,4

N.B. Nu s-au găsit diferențe semnificative statistic între valorile la copii față de cele ale adultului.

Toate cateterismele s-au executat sub anestezie locală.

Rezistența vasculară. Gradul cu care se opune patul vascular la trecerea fluxului sanguin este denumit rezistență vasculară. Această rezistență este determinată de mai mulți factori, respectiv de regimul de scurgere a sîngelui (în condiții laminare sau de turbulență), de elasticitatea marilor artere (rezervorul elastic), de viteza de creștere a presiunii sistolice, de amplitudinea

pulsului etc., dar cel mai important rămîne frecarea dintre sînge și pereții vaselor, frecare care crește direct proporțional cu îngustarea lumenului vascular.

Nivelul unde în condiții fiziologice există frecările cele mai mari este arteriola care are un diametru mult mai mic decît arterele elastice care o preced în sensul circulației sîngelui. Arteriola prin capacitatea sa de a-și modifica lumenul în raport cu vasomotricitatea, determină creșterea sau scăderea rezistenței vasculare, factor important în economia circulatorie.

O rezistență crescută poate fi datorată unui element vascular (vasoconstricție, tromboembolii arteriale, hipertrofia straturilor musculare din arteriole, excluderi de pat vascular), scăderii complianței cavităților cardiace spre care se deplasează sîngele (pericardită constrictivă, fibroză miocardică, hipertrofie sau dilatare accentuată ventriculară) sau unei stenoze pe conductul principal (stenoză valvulară, coarctație arterială).

Formula hemodinamică care corelează rezistența — R — cu debitul sanguin — $\dot{Q}$ — și cu presiunea — P — este:

$$R = \frac{P}{\dot{Q}}$$

cu alte cuvinte, pentru deplasarea unei anumite cantități de sînge în timp, contra unei rezistențe din circuitul circulator, inima trebuie să crească presiunea în *amonte* de rezistență. Presiunea este rezultanta dintre debitul de sînge propulsat și rezistența la ieșirea din circuit.

La un aparat circulator normal, sistemele de control au tendința de a păstra constante presiunile medii din aortă și artera pulmonară; orice modificare a debitului sanguin se însoțește de o adaptare a vasomotricității patului arteriolar periferic cu modificarea corespunzătoare a rezistenței vasculare, astfel ca presiunea medie din arteră să fie menținută la nivel constant.

Rezistențele vasculare se dimensionează în unități energetice C.G.S. de dyne. sec./cm^{-5}, cu formula:

$$R\ (\text{dyne.sec. cm}^{-5}) = \frac{P(\text{mmHg})}{\dot{Q}(\text{ml/sec.})} \cdot 1\,332$$

în care 1 332 este factorul de corelație.

O serie de autori simplifică formula nemaiintroducînd factorul de corelație, astfel că rezistența este exprimată în unități arbitrare de mm Hg/l/minut; o astfel de unitate este aproape de 80 de dyne. sec. cm^{-5}.

În practica clinică este util să se discute următoarele rezistențe vasculare: rezistența totală aortică — RtAo —, rezistența arteriolară pulmonară — RaP —, rezistența capilară pulmonară — RcP (rezistența la flux a tuturor structurilor ce se găsesc în circuitul vascular de la arteriola pulmonară pînă la valva aortică) și rezistența totală pulmonară — RtP — care este rezistența arteriolară pulmonară adunată la rezistența capilară pulmonară.

Formulele de calcul sînt:

$$\text{RtAo (dyne. sec. cm}^{-5}) = \frac{\overline{P}\text{Ao (mmHg)}}{\dot{Q}\text{Ao (ml/sec.)}} \cdot 1\,332$$

$$RtP\ (dyne.\ sec.\ cm^{-5}) = \frac{\overline{P}AP\ (mmHg)}{\dot{Q}AP(ml/sec.)}\ 1\,332$$

$$RaP\ (dyne.sec.\ cm^{-5}) = \frac{\overline{P}AP - \overline{P}cP\ (mmHg)}{\dot{Q}AP\ (ml/sec.)} \cdot 1\,332$$

$$RcP\ (dyne.sec.cm^{-5}) = \frac{\overline{P}cP\ (mmHg)}{\dot{Q}AP\ (ml/sec.)} \cdot 1\,332$$

în care 1 332 este coeficientul de corelație, PAo = presiunea medie din aortă, PAP = presiunea medie din artera pulmonară, PcP = presiunea medie din capilarul pulmonar.

Valorile rezistențelor vasculare la 42 de subiecți normali sînt redate în tabelul 3.13.

Avînd în vedere că rezistențele vasculare cresc sau scad în mod normal pentru a contrabalansa variațiile debitului sanguin, este dificil de a se aprecia cauza creșterii rezistenței vasculare la un caz dat, această creștere putînd fi fiziologică sau patologică.

Din acest motiv se recomandă raportarea rezistenței totale pulmonare la rezistența totală aortică — RtP/RAo — care la normali nu depășește 22%. O creștere a RtP-ului peste limitele indicate în tabelul 3.13, dar cu un raport

Tabelul 3.13

Rezistențele vasculare și frecvența cardiacă observată la 18 copii și 24 adulți normali (Laboratorul de explorări funcționale a Spitalului Clinic Fundeni — București)

Prematurul măsurat	Simbol	Media	E.S.	D.S.
Rezistența totală pulmonară (dyne sec. cm^{-5})	RtP	232	17,0	230,6
Rezistența arteriolară pulmonară (dyne. sec. cm^{-5})	RaP	118	9,4	120,6
Rezistența capilară pulmonară (dyne. sec. cm^{-5})	RcP	118	7,7	100,6
Rezistența totală aortică (dyne.sec. cm^{-5})	RtAo	1 678	82	1 016
Raportul între rezistența arteriolară și capilară pulmonară	RaP/RcP	1,0	0,08	1
Raportul între rezistența totală pulmonară și aortică × 100	RtP/RAo	14%	0,6	7,5
Frecvența cardiacă la copii	F	106	3,8	32
Frecvența cardiacă la adulți	F	82	2,5	24

N.B. Toate cateterismele s-au făcut sub anestezie locală. Între parametrii copiilor și cei ai adulților nu se găsesc diferențe semnificative statistic în afară de frecvența cardiacă ($p < 0,01$)

RtP/RAo normal, corespunde unei creșteri fiziologice a rezistenței vasculare pulmonare (scădere de debit cardiac, hipoxie, medicamente vasoconstrictoare), în schimb creșterea RtP-ului este patologică dacă și raportul RtP/RAo este crescut (spasm arteriolar pulmonar, hipertrofia straturilor musculare ale peretelui arteriolar pulmonar, pat pulmonar exclus, tromboze vasculare pulmonare, stenoză mitrală, pericardită constrictivă, complianță scăzută a ventriculului stîng).

În tabelul 3.14 se redau limitele rezistențelor vasculare la normali și la diferite grade de hipertensiune pulmonară.

Oximetria în sindromul de shunt. Diagnosticul *shunt*-ului se bazează pe descoperirea unei modificări semnificative a oximetriei de la o cavitate la alta, de exemplu o creștere de minimum 10 procente de oxihemoglobină în atriul drept față de vena cavă superioară, sau de 7 procente în ventriculul drept față de atriul drept, sau de 5% în artera pulmonară față de ventriculul drept.

Tabelul 3.14

Gradarea hipertensiunii arteriale pulmonare în raport cu rezistența vasculară pulmonară

	Normal	Hipertensiune pulmonară		
		Moderată	Medie	Severă
RtP (dyne.sec. cm^{-5}/mp)	sub 300	400—600	600—800	peste 800
RtP (unit./mp)	sub 4	5—7	8—10	peste 10
RtP/RtAo	sub 25%	25%—50%	50%—75%	peste 75%

Legendă Rtp = rezistența totală pulmonară;
RtAo = rezistența totală aortică.

Pentru dimensionarea *shunt*-ului se utilizează formule derivate din principiul lui Fick.

În cazurile cu un singur *shunt*, volumul acestuia se deduce din diferența dintre debitul sanguin pulmonar și cel sistemic.

Astfel pentru *shunt*-ul stînga-dreapta: — y —

$$\dot{Q}y = \dot{Q}P - \dot{Q}Ao$$

și pentru *shunt*-ul dreapta-stînga: — x —

$$\dot{Q}x = \dot{Q}Ao - \dot{Q}P$$

Cînd există *shunt*-uri bidirecționale se utilizează formule mai complexe:

$$\dot{Q}y = \dot{Q}Ao - \dot{Q}x \cdot \frac{C_{AP} - C_{VC}}{C_{VP} - C_{AP}}$$

$$\dot{Q}x = \dot{Q}P - \dot{Q}y \cdot \frac{C_{VP} - C_{AO}}{C_{AO} - C_{VC}}$$

în care $\dot{Q}y$ este debitul *shunt*-ului stînga-dreapta, $\dot{Q}x$ debitul *shunt*-ului dreapta-stînga, $\dot{Q}Ao$ debitul aortic, $\dot{Q}P$ debitul pulmonar, C_{AP} concentrația oxigenului în sîngele arterei pulmonare, C_{VC} concentrația oxigenului în venele pulmonare și C_{AO} concentrația oxigenului în aortă.

Debitul este exprimat în l/min, iar concentrația sanguină a oxigenului în vol. O_2 la 100 ml de sînge.

Uneori *shunt*-ul stînga-dreapta este raportat la mărimea debitului pulmonar:

$$\dot{Q}y\% = \frac{\dot{Q}y}{\dot{Q}P} \cdot 100$$

Shunt-ul dreapta-stînga se raportează la debitul aortic:

$$\dot{Q}x\% = \frac{\dot{Q}x}{\dot{Q}Ao} \cdot 100$$

Un alt mod de exprimare este raportarea debitului micii circulații la cel al marii circulații — $\dot{Q}P/\dot{Q}Ao$, care la subiectul normal este egal cu unitatea, la *shunt*-ul stînga-dreapta este supraunitar, iar la *shunt*-ul dreapta-stînga este subunitar.

Datele clinice pe serii mari de bolnavi arată că, o creștere a raportului $\dot{Q}P/\dot{Q}Ao$ peste 1,5 sau $\dot{Q}y$ peste 33% din $\dot{Q}P$, reprezintă o sarcină mare pentru circulație care motivează corecția chirurgicală a defectului anatomic.

Aprecierea stenozelor. Diagnosticul hemodinamic al unei stenoze este dat de existența gradientului de presiune de o parte și de alta a orificiului respectiv.

Prin gradient de presiune — Δp — se înțelege diferența de presiune dintre două cavități în perioada cînd comunică între ele.

Gradientul presional poate fi „de vîrf", respectiv diferența cea mai mare dintre cele două cavități comunicante, sau gradientul „mediu" respectiv diferența dintre presiunile medii a celor două cavități măsurate pe perioada cînd ele comunică.

Gradientul de vîrf are valoare numai informativă, în schimb cel mediu intră în calculul suprafeței de scurgere a orificiului.

A. *Diagnosticul topografic al stenozei* se face pe baza modificării curbei de presiune la retragerea sondei dintr-o cavitate în alta (fig. 3.52).

În mod normal nu sînt diferențe de presiune semnificative între atriu și ventricul în timpul diastolei ventriculare, de asemenea între ventricul și arteră în perioada expulsiei ventriculare. Retragerea sondei din arteră în ventricul și apoi în atriu, înscrie o curbă fără gradient de presiune (fig. 3.52 sus). Cînd există o stenoză, presiunea crește în *amonte*. În fig. 3.52 jos se redă schematic modificarea relațiilor presionale intracardiace la diferite tipuri de stenoză.

B. *Diagnosticul gradului de stenozare* se face prin calculul suprafeței de scurgere a orificiului stenozat după formula lui Gorlin (1951).

$$S\ (cm^2) = \frac{\dot{Q}(ml/sec.)}{44{,}5 \cdot K \cdot \sqrt{\Delta p(mmHg)}}$$

în care Δp este gradientul de presiune de o parte și de alta a orificiului stenozat, K este un coeficient de strangulare a venei de lichid (0,7 la stenozele atrio-ventriculare, 1 la stenozele sigmoidiene și găurile în septul ventricular sau atrial (Fotiade, 1959), iar 44,5 un coeficient de corelație.

Dacă majoritatea cazurilor cu leziuni mitro-tricuspidiene sînt din grupa adulților, în schimb stenozele aortice și pulmonare pot apare atît la adulți cît și la copii. Avînd în vedere că orificiile valvulare cresc în suprafață odată cu vîrsta, este necesar ca suprafața calculată a orificiului sigmoidian stenozat să fie raportată la suprafața normală a orificiului respectiv.

Importanța hemodinamică a unei anumite suprafețe de stenoză diferă de la o vîrstă la alta. Astfel o stenoză aortică de 1 cm² este nesemnificativă

pentru un copil de 1 an, reprezintă o stenoză medie pentru un copil de vîrstă școlară și este o stenoză strînsă pentru un adult. Am propus mai demult un „indice de stenozare" a orificiului aortic și pulmonar (Fotiade B., 1959)

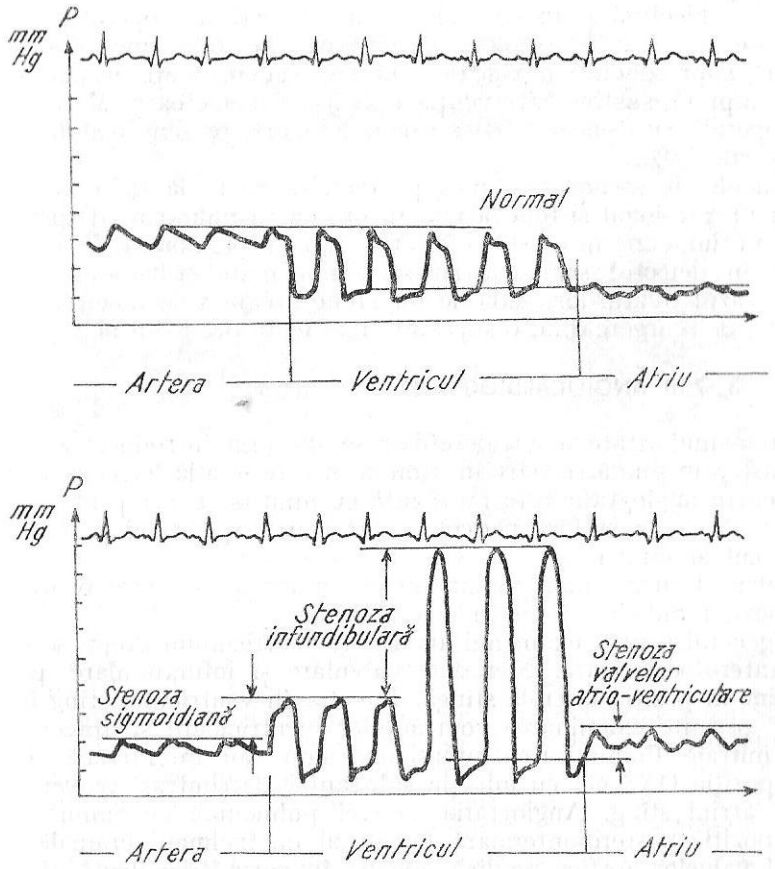


Fig. 3. 52. — Schița curbei de presiune la retragerea sondei din arteră pînă în atriu.

Sus: curba de presiune normală .De remarcat lipsa geadientului de presiune sistolică între arteră și ventricul, precum și lipsa gradientului de presiune diastolic dintre atriu și ventricul. *Jos*: curba de presiune patologică la un caz ipotetic cu trei stenoze etajate, una la nivelul orificiului sigmoidian care determină apariția gradientului de presiune sistolic dintre ventricul și arteră, a doua în interiorul ventriculului, stenoză infundibulară care se însoțește de un gradient sistolic între două curbe de presiune de morfologie identică, și a treia la nivelul orificiului atrio-ventricular cu gradient diastolic între atriu și ventricul.

care exprimă gradul de îngustare a orificiului față de dimensiunea normală corespunzătoare vîrstei pacientului după formula:

$$\text{Indicele de stenoză } 100\% = 100 - \frac{\text{Supr. calculată } (cm^2)}{\text{Supr. normală } (cm^2)} \times 100$$

Suprafața teoretic normală a orificiului aortic și pulmonar sînt apreciate după cercetările anatomice ale lui Sutter.

Datele clinice, pre- și postoperatorii la un lot mare de bolnavi au permis să se afirme că un indice de stenoză de 50% reprezintă o stenoză medie, la limita de semnificație. Sub 50% stenoza este prea largă ca să determine o suferință obiectivă și în consecință nu este indicată operația, în schimb o stenozare de peste 50% reprezintă un baraj hemodinamic important, care determină suprasolicitarea ventriculară cu scăderea capacității funcționale la efort, fapt ce susține intervenția operatorie corectoare. Majoritatea bolnavilor operați, cu stenoze aortice sau pulmonare, prezentau indicele de stenozare peste 75%.

Indicele de stenozare ajută pe de altă parte la diferențierea dintre un gradient presional sistolic la nivelul orificiului pulmonar datorat stenozei și gradientului care însoțește dilatarea arterei pulmonare (cum există de exemplu în defectul septal atrial cu *shunt* mare stînga-dreapta).

În cazul dilatărilor, indicele de stenozare ia valori negative, calculul suprafeței de scurgere dînd o suprafață mai mare decît cea normală.

3.2.7.10. ANGIOCARDIOGRAFIA

Marea majoritate a angiografiilor se fac prin introducerea substanței de contrast prin sondă selectiv în camera în care se află leziunea anatomică. Sonda pentru angiografie este prevăzută cu multiple găuri pentru eliberarea substanței de contrast fără pericol de infiltrare a peretelui și fără fenomenul de recul al sondei.

Pentru obținerea unui maximum de informații se alege pentru fiecare leziune poziția radiologică cea mai avantajoasă.

În general pentru examenul atriului și ventriculului drept se utilizează poziția antero-posterioară. Stenozele valvulare și infundibulare pulmonare se văd bine în poziția laterală stîngă. Injecția în ventriculul stîng în poziția OAD 30° permite examinarea contracțiilor ventriculare și aprecierea insuficienței mitrale. Comunicarea interventriculară sau interatrială se evidențiază în poziția OAS 60° cu injecția substanței de contrast în ventriculul și respectiv atriul stîng. Angiografia arterei pulmonare cu ramurile sale se face în poziție postero-anterioară (eventual cu înclinare cranială 20°), iar examenul valvelor aortice implică injecția în aorta ascendentă și radiografierea inimii în poziție laterală stîngă sau OAD 30°.

3.2.7.10.1. Aspectul dextrogramei normale (fig. 3.53)

Atriul drept în proiecție anteroposterioară apare ovalar, marginea sa dreaptă formează marginea convexă dreaptă a inimii. Substanța de contrast poate reflua spre venele cave. Peretele medial este format de septul interatrial. Inelul de inserție a valvei tricuspide se proiectează pe marginea stîngă a coloanei vertebrale, imediat deasupra diafragmului și poate fi recunoscut printr-o mică ancoșă pe marginea superioară și inferioară, precum și printr-o reducere a intensității substanței de contrast la acest nivel. Valva septală este singura care poate fi bine evidențiată prin substanța de contrast, care se menține mai mult timp în spatele valvei între ea și septul interventricular, chiar după ce ventriculul a început să se golească.

În poziția laterală este de formă ovală. Marginea sa posterioară se continuă în sus direct cu vena cavă superioară și în jos cu vena cavă inferioară, împreună cu ultima formînd marginea postero-inferioară a inimii. Înspre regiunea anterioară atriul este rotunjit și se suprapune pe cavitatea ventriculară dreaptă. Urechiușa dreaptă apare ca o densitate trabeculată

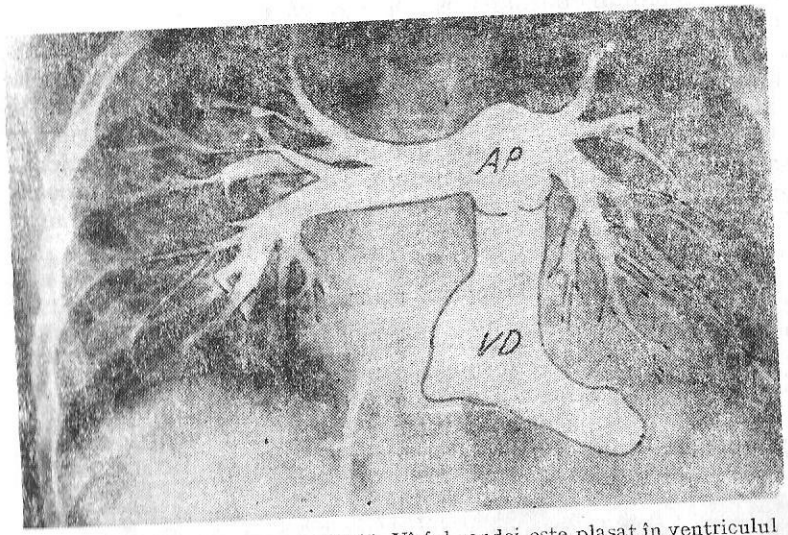


Fig. 3. 53. — Dextrograma normală. Vîrful sondei este plasat în ventriculul drept. În primele secunde de la injectare substanța de contrast opacifiază ventriculul drept (VD) și artera pulmonară (AP) cu ramurile sale.

situată anterior de vena cavă superioară ce se suprapune cu regiunea infundibulară a ventriculului drept.

Ventriculul drept prezintă două porțiuni, infundibulul poziționat superior spre calea de ieșire și corpul cavității care este în poziție mai inferioară, incluzînd și porțiunea trabeculată a vîrfului. Aceste două porțiuni sînt delimitate între ele de un inel incomplet din miocardul ventricular; porțiunea superioară a acestui inel este format de *crista supraventricularis* de la care pornesc două benzi musculare, una septală, alta parietală, dirijate înainte și în jos, una spre stînga, cealaltă spre dreapta.

Forma ventriculului drept se modifică în timpul sistolei. Substanța de contrast care se acumulează în diastolă ca un bol în regiunea tricuspidiană, se transformă în timpul sistolei într-o coloană ce se dirijează cranial și spre stînga ca să se continue cu trunchiul arterei pulmonare. În timpul diastolei corpul ventriculului se lățește acoperind aproape trei pătrimi din spațiul pînă la vîrful radiologic al inimii. Această regiune are un contur neregulat datorită trabeculelor și amprentelor pilierilor tricuspidei. Imfundibulul este de formă oarecum tubulară și este proiectat pe marginea stîngă a coloanei vertebrale, terminîndu-se în porțiunea sa superioară cu domul valvelor pulmonare.

În poziție laterală, ventriculul drept ocupă porțiunea anterioară a siluetei cardiace. Marginea anterioară a corpului conturează marginea anterioară a inimii și este trabeculată.

Peretele inferior stă lipit de diafragm, iar marginea posterioară este dată de valva tricuspidă. În timpul sistolei corpul este foarte îngustat și deseori împreună cu prelungirea sa în sus, infundibulul și trunchiul arterei pulmonare, formează un aspect de semilună cu concavitatea dirijată posterior. Infundibulul este de formă tubulară cu contur mult mai neted decît corpul ventriculului. Orificiul infundibulului poate fi recunoscut prin o mică îngustare a lumenului, datorat crestei supraventriculare.

Din aparatul sigmoidian pulmonar se pot vedea unori formațiunile dilatate ale sinusurilor pulmonare și imediat sub ele la nivelul unei îngustări discrete este planul valvular. Valvele normale rareori se văd ca niște linii subțiri neradioopace în circuitul de ieșire al conului ventricular. Valva pulmonară este în apropierea marginei anterioare a aortei ascendente în porțiunea sa proximală, în proiecție laterală. Pe de altă parte, în aceeași poziție radiologică, valva pulmonară este cu puțin mai anterior de vena cavă superioară.

3.2.7.10.2. Aspectul levogramei normale (fig. 3.54)

În proiecție anteroposterioară atriul stîng este de formă ovalară, poziționat în unghiul pe care-l formează unirea celor două bronhii principale, alipit fiind de bronhia stîngă. Urechiușa stîngă, cînd se umple, este pe marginea stîngă a conturului cardiac între convexitatea ventriculului și cel al arterei pulmonare. Sînt 4 vene pulmonare, două de fiecare parte, rareori

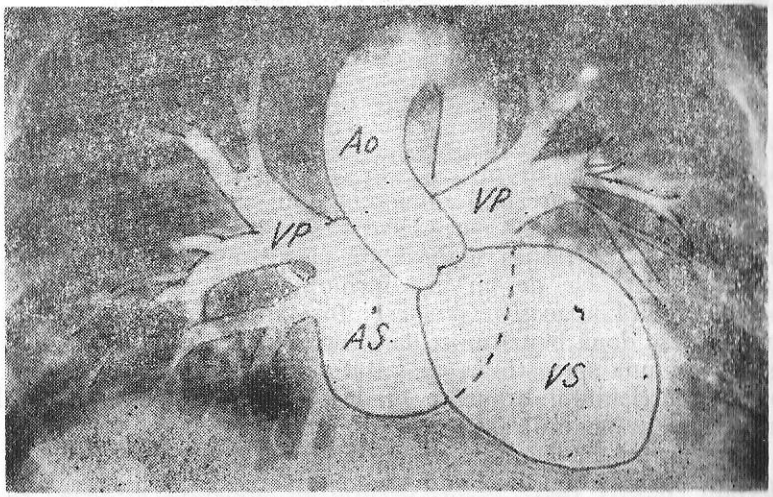


Fig. 3. 54. — Levograma normală. La cîteva secunde după injecția din ventriculul drept substanța de contrast părăsește patul arterial pulmonar, și parcurge cavitățile cordului stîng respectiv venele pulmonare (VP) atriul stîng (AS), ventriculul stîng (VS) și aorta (Ao).

vena lobului median drept se varsă separat în atriu în loc să se unească în prealabil cu vena pulmonară dreaptă superioară.

În proiecție laterală, atriul se vede situat postero-superior, de formă ovalară, cu axul lung dirijat craniocaudal. Marginea sa posterioară formează

marginea posterioară superioară a inimii, atriul stîng fiind într-o poziție mai posterioară decît atriul drept. Acest perete posterior este în contact strîns cu esofagul. Anterior, limita atriului se confundă prin suprapunere cu cavitatea ventriculului stîng. Inelul mitral poate fi identificat pe baza unei ancoșe care corespunde șanțului atrioventricular stîng. Uneori se vede în această poziție conturul valvei mitrale mari, anterioare, care se află imediat inferior de valva aortică necoronară. Deschiderea acestei valve se face anterior și parțial caudal. Valva posterioară este mai puțin vizibilă.

Ventriculul stîng în poziție posteroanterioară este de formă eliptică cu axul lung pornind de la apex spre dreapta și în sus. Marginea superolaterală este convexă și formează convexitatea inferioară stîngă a conturului cardiac. Conturul cavității este neted, în special pe marginea sa laterală, contrastînd cu conturul trabeculat al corpului ventriculului drept. Marginea inferioară mediană are fine crestături pe contur și face cu orizontala un unghi de aproximativ 45°. Apexul este și el slab trabeculat. Spre bază, marginea laterală și cea mediană converg spre valva aortică. Valva aortică se proiectează la nivelul vertebrei toracale 6 sau 7 la dreapta infundibulului ventriculului drept, deci la dreapta și puțin mai jos de planșeul valvelor pulmonare.

În proiecție laterală, marginea posterioară este dată de valva mitrală. Marginea superioară este convexă, pe cînd marginea inferioară este parțial concavă.

Aorta se vede clar în această proiecție și este poziționată imediat în fața valvei mitrale. Planul valvular aortic poate fi recunoscut după mica îngustare a aortei, proximal de dilatarea sinusurilor lui Valsalva.

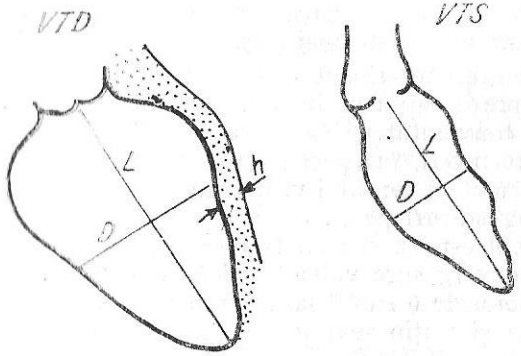
3.2.7.10.3. Calculul volumelor ventriculului stîng

Angiografia ventriculului stîng permite măsurarea volumul acestei cavități în diastolă și în sistolă, prin examinarea imaginei în telediastolă și telesistolă (în una sau două proiecții radiologice).

În diastolă cavitatea ventriculului stîng are o formă eliptică trunchiată la bază prin prezența planului mitral și aortic. În OAD 30° axa lungă a ventriculului este paralelă cu planul filmului, astfel că în această proiecție dimensiunile ventriculului sînt cel mai bine reprezentate. Din acest motiv această proiecție este cea mai utilizată pentru calculul volumelor ventriculare dintr-un singur plan. Axele utilizate în aceste formule sînt indicate în fig. 3.55. Axa lungă — L — pornește de la vîrf și întretaie planul valvei aortice la mijlocul ei. Axa minoră — D — este perpendiculară față de axa lungă și la mijlocul ei. Formulele care implică examenul în două planuri perpendiculare între ele, măsoară în planul lateral diametrul mic — D'. Autorii formulelor uniplane apreciază că dimensiunile celor două diametre mici D și D' sînt practic egale.

Formula pentru calcularea volumului ventriculului stîng într-un singur plan (Green și colab., 1967) este: $V = 0{,}44\ L.D^2$, Fc în care: V = volumul cavității în cm^3; 0,44 este un factor de corelare, L = axa lungă a cavității ventriculului în cm; D = axa scurtă a cavității ventriculare în cm și Fc = factor de corelație al imaginii proiectate, respectiv lungimea reală raportată la lungimea proiectată pe film.

Cu această formulă se calculează volumul ventriculului stîng în telediastolă — VTD — și în telesistolă — VTS — . Diferența dintre aceste două volume reprezintă volumul sistolic de sînge — VS — ejectat de ventriculul stîng (debitul aortic la care se adaugă eventual debitul de regurgitare mitral sau aortic sau de *shunt* stînga-dreapta interventricular sau aorto-pulmonar). Dacă nu există *shunt* sau regurgitație, atunci volumul sistolic radiologic este egal cu volumul-bătaie determinat cu metoda Fick sau a curbelor de diluție. Dacă debitul radiologic este mai mare decît debitul Fick, atunci se poate aprecia mărimea volumului de recirculare *(shunt*, regurgitare):



$$V = \frac{\pi}{6} \cdot D^2 \cdot L$$

Fig. 3.55 — Calculul volumului ventriculului stîng poziție radiologică OAD.

VTD — volumul măsurat în sfîrșitul diastolei; VTS — volumul măsurat la sfîrșitul sistolei; D — diametrul scurt sau ecuatorial; L — diametrul lung; h — grosimea peretelui liber. Jos formula de calcul a volumului cavității ventriculare.

$$\text{VS recirc.} = VS_{RX} - VS_{Fick}$$

Raportul dintre volumul sistolic radiologic și volumul telediastolic reprezintă așa-zisa fracție de ejecție — FE — elemente de bază în aprecierea funcției de pompă a ventriculului stîng.

$$FE = \frac{VS}{VTS}$$

La normali FE este peste 0,5 (50%). Scăderea sub această limită și în special sub 0,3 indică o scădere importantă a funcției ventriculare stîngi.

Cu ajutorul formulelor de volum se poate aprecia și massa miocardică a ventriculului stîng, scăzînd din volumul total al ventriculului (cavitatea plus grosimea peretelui) volumul telediastolic (Graham T.P. și colab., 1971).

$$\text{Massa (gm)} = Vt - VTD$$

$$Vt = 0{,}52 \cdot (D + 2h)^2 \cdot (L + 2h) \cdot Fc^3$$

în care: Vt = volumul total în gm; D = diametrul mic al cavității în cm; L = diametrul mare al cavității în cm; h = grosimea peretelui muscular liber în cm în dreptul diametrului mic 0,52 = factor de corelație; Fc = factor de corelație al imaginei proiectate.

Volumele normale sînt indicate în tabelul 3.15.

Tabelul 3.15

Volumele ventriculului stîng la subiecții normali, media și deviația standard [după (1) Graham și colab. 1971 la copii, (2) Dodge și colab., 1969 la adulți și (3) Fotiade B., 1981 la adulți]

	(1) copil sub 2 ani	(1) copil peste 2 ani	(2) adult	(3) adult
Volum telediastolic (cm^2/mp)	42±10	73±11	70±20	80±19
Masa peretelui ventricular grame/mp)	88±12	88±12	92±16	80±28
Fracția de ejecție	0,68±0,05	0,63±0,05	0,67±0,08	0,67±0,11

În literatură sînt propuse și metode de măsurare a volumului ventriculului drept, precum și a atriului stîng dar ele nu au intrat în uzul curent.

3.2.7.11. ASPECTE HEMODINAMICE PATOLOGICE

Schematic modificările patologice se pot împărți în 3 mari sindroame: sindromul de baraj, sindromul de scurtcircuit și sindromul de regurgitare valvulară.

Tabelul 3.16

Eficiența metodelor de investigație în diagnosticul diverselor tipuri de cardiopatii

	Manometria	Oximetria	Angiografia
Stenoza valvulară	++	−	+
Stenoza musculară	+	−	++
Insuficiență valvulară	+	−	++
Defect septal	−	+	++
Anomalie de structură sau de poziție	+	−	++
Alterarea contractibilității miocardului	+	−	+

Legendă: − = nu are valoare diagnostică;
+ = are valoare diagnostică;
++ = metodă foarte sensibilă.

În tabelul 3.16 se schematizează valoarea diagnostică a diferitelor metode de investigare invazivă, iar în tabelul 3.17 modificările regimului de presiune intracardiac în diverse cardiopatii.

Tabelul 3.17

Schematizarea tabloului presional din sindromul de baraj

	$\overline{PAD}$	PtdVD	PsVD	$\overline{PAP}$	$\overline{PAS}$	PtdVS	PsVS	$\overline{PAo}$
Hipertensiune arterială sistemică	−	−	−	−	−	±	+	+
Stenoză aortică	−	−	−	−	±	+	+	−
Pericardită constrictivă	+	+	±	±	+	+	−	−
Stenoză mitrală	−	±	+	+	+	−	−	−
Cord pulmonar cronic	+	+	+	+	−	−	−	−
Stenoză pulmonară	+	+	+	−	−	−	−	−
Stenoză tricuspidiană	+	−	−	−	−	−	−	−

Legendă: − = presiune normală; + = presiune crescută; $\overline{PAD}$ = presiunea medie din atriul drept; PtdVD = presiune telediastolică ventriculară dreaptă; $\overline{PAP}$ = presiunea medie din artera pulmonară; $\overline{PAS}$ = presiunea medie din atriul stîng; PtdVS = presiunea telediastolică ventriculară stîngă; $\overline{PAo}$ = presiunea medie din aortă.

BIBLIOGRAFIE

1. AUSTEN W.G., EDWARD J.E., FRYE R.L., GENSINI G.G. — A.H.A. Committee report. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Circulation, 1975, vol. 51, p. 5.

2. BOIU SANDA — Diagnosticul radiologic al maladiilor congenitale și cîștigate ale aortei. Probleme de cardiologie, Ed. Acad. RPR, 1958, v. 4, p. 229.
3. BRAUNWALD E., SWAN H.J.C. — Cooperative study on cardiac catheterization *Circulation*, 1968, vol. 37, s. pl. nr. 3.
4. BROCKENBOROUGH E.C., BRAUNWALD E., ROSS J. Jr. — Transseptal left heart catheterization review of 450 studies and description of improved technique, *Circulation* 1962, vol. 25, p. 15.
5. BRÎNZEU P., GAVRILESCU ST. — Angiografia în practica medicală, Ed. Flacăra, 1977.
6. CHUNG E.K. — Quick reference to cardiovascular disease, J. B. Lippincot Comp. Philad., 1977.
7. COOLEY R.N., SCHREIBER M.H. — Radiology of the heart and great vessels, Ed. Williams — Wilkins — London, 1978.
8. COURNAND A., RANGES H.A. — Catheterization of right auricle in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1941, vol. 46, p. 452.
9. DESILETS D.T., HOFFMAN R. — A new method of percutaneous catheterization, *Radiology*, 1965, vol. 85, p. 147.
10. DOGE H.T., BAXLEY W.A. — Left ventricular volume and mass and their significance in heart disease, *Am. J. Cardiology*, 1969, vol. 23, p. 528.
11. EPSTEIN S.E., BEISER G.D., STAMPFER M. — Characterization of the circulatory response to maximal upright exercise in normal subjects and patients with heart disease, *Circulation*, 1967, vol. 35, p. 1 049.
12. FOTIADE B., ȘTEFĂNESCU TR., LITARCZEK D. —Formula pentru calcularea defectului septal atrial, *Rev. Probleme de cardiologie*, 1959, v. 4, p. 313.
13. FOTIADE B., GHIȚĂ M., LITARCZEK D. — Coeficientul de stenozare, un nou criteriu hemodinamic al stenozelor pulmonare, *Probleme de cardiologie*, 1959, vol. 4, p. 313.
14. FOTIADE B., DANCIU I., LITARCZEK D. — Elemente de explorare clinică de laborator, care relevă o scădere a rezervelor funcționale ale miocardului ventricular drept, Al II-lea Congres național de Chir., Mai 1964 (în volumul II al Congresului 1966, p. 9).
15. FOTIADE B., LITARCZEK D., DANCIU I. — Contribuții la studiul circulației pulmonare în bolile pulmonare cronice, Ftiziologia, 1973, vol. 22, p. 19.
16. FOTIADE B., LITARCZEK D., MĂȚĂUAN M. — Repercusiunea obstrucției coronariene asupra funcției contractile a ventriculului stîng. Al II-lea Congres Naț. de Cardiologie, Buc., 1977 (vol. congresului p. 60).
17. FOTIADE B., BOIU S., MITU M. — Topografia angiografică a leziunilor obstructive coronariene. Al II-lea Congres Naț. de Cardiologie, Buc., 1977. Vol. Congresului, p. 61.
18. FOTIADE B. — Coronarografia selectivă și ventriculografia. în vol. „Angina pectorală" sub redacția C.I. Negoiță, Ed. Junimea — Iași, 1981.
19. FOTIADE B. — Coronarografia selectivă și ventriculografia în diagnosticul preoperator al cardiopatiei ischemice. Teză de doctorat IMF Iași, 1981.
20. FORSSMANN W. — Die Sondilrung des rechten Herzens. Klinisce Wochenschrift, 1929, vol. 8, p. 2 085.
21. GHIȚESCU T., GATOSKI G., ȘTEFĂNESCU TR., STĂNCESCU M. — Angiocardiografia experimentală și clinică prin cateterizarea cordului. Bul. Inst. de Terapeutică al Acad. RPR, 1954, p. 83.
22. GHIȚESCU T., GATOSCHI G., BOIU SANDA, ȘTEFĂNESCU TR., FOTIADE B. — Aortografia prin sondă — tehnica și valoarea metodei de diagnostic, Radiologia, 1957, vol. I, p. 352.
23. GHIȚESCU T., FOTIADE B., ȘTEFĂNESCU TR., LITARCZEK D. — Cateterismul ventriculului stîng pe cale retrogradă aortică. Rev. Chirurgia, 1958, nr. 2, p. 217.
24. GORLIN R., GORLIN S.D. — Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other card. valves and central circulatory shunts, Am. Heart. J. 1951, vol. 41, p.1.
25. GRAHAM T.P., JARMAKANI M.M., CANENT R.V. Jr., MARROW M. N. — Left heart volume estimation in infansy child hood. Re evaluation of methodology and normal values, Circulation, 1971, vol. 43, p. 895.
26. GREENE D.G., CARLISLE R., GRANT C., BUNNELL I.L. — Estimation of left ventricular volume by one plane cinemaanigography, Circulation, 1967, vol. 35, p. 61.
27. ILIESCU C.C. — Metode de investigație ale aparatuui cardiovascular, Ed. Medicală, București, 1959.
28. KEITH J.D., ROWE R.D., VLAD P. — Heart disease in infancy and childhood, Ed. Macmillan Publishing, 1978.

29. KROVETZ L.J., GOLDBLOOM S. — Normal standards for cardiovasc. data, John Hopkins Med. J., 1972, vol. 30, p. 174.
30. LITARCZEK D., LITARCZEK G., FOTIADE B — Cateterismul cardiac la copii sub 10 ani și influența anesteziei asupra constantelor hemodinamice. Probleme de cardiologie, 1959, vol. 4, p. 301.
31. LITARCZEK G., FOTIADE B. — Cercetări hemodinamice la bolnavii cu stenoză mitrală, Bul. St. Acad. RPR, 1955, tom. 7, nr. 4, p. 1 045.
32. MARINESCU V., MALIȘCHI E., FOTIADE B. — Utilitatea explorărilor complexe pentru evitarea greșelilor de indicație operatorie in chirurgia cardiacă. Med. Int., 1960, vol. 12, p. 1. 843.
33. MARINESCU V., FOTIADE B., LITARCZEK D. — Der Wert der Functionnellen Herz Lungen Untersuchungen für die Kreislaufchirurgie. Unsere Erfahrungen an 2 000 Fällen. Zeitschrift für die Gesamte Innere Medizin, 1964, vol. 15, p. 77.
34. MASON D.T. — Congestive heart failure. Mechanisms, evaluation and treatment, York Medic Books N. York, 1976.
35. RAHIMTOOLA S.H. — Left ventricular end — diastolic and filling pressures in assessment of ventricular function. *Chest*, 1973, vol. 63, p. 858.
36. RUDOLPH A.M., CAYLER G.C. — Cardiac catheterization in infants and children. *Pediatric. Clin. North. America*, 1958, vol. 5, p. 907.
37. SELDINGER S.J. — Catheter replacement of the needle in percutaneous artheriography. *Acta Radiol.*, 1953, vol. 39, p. 368.
38. ȘTEFĂNESCU T., GHIȚESCU T., FOTIADE B. — Cateterismul cardiac drept in cardiopatiile congenitale. *Rev. Probl. de cardiol.*, 1958, vol. 4, p. 185.
39. VEREL D., GRAINGER R.G. — Cardiac catheterization and angiocardiography, Ed. Ch. Livingstone — London, 1978.
40. ZĂGREANU I., VLAICU R. — Contribution au diagnostique de la stenose congenitale isolée des branches de l'art. pulmonaire. *Rev. Roumaine de Med. Int.*, 1964, vol. 1, p. 352.
41. ZĂGREANU I., RĂDULESCU D., VLAICU R. — Contribution au diagnostic des anomalies veneuses super. Cor et Vasa. 1964, vol. 6, p. 49.
42. ZITTI E., POPESCU L., FOTIADE B. — Însemnătatea cateterismului cardiac în chirurgia pulmonară. Vestnic Hirurghii. 1963, vol. 90, p. 63.
43. * * * — Europ. Soc. for. Clinical Resp. Physiol. Clinical respir., physiology. Abbreviation. Working document, August 1978, Ed. K. Thomae—RFG.

3.3. BOLI CONGENITALE

MIRCEA MAIORESCU, MIRCEA STAMATE

3.3.1. INCIDENȚA

Incidența malformației congenitale de cord este apreciată între 5 și 8 la 1 000 de născuți vii (în cele mai multe statistici)*.

Moller și Neal socotesc aceste cifre prea mici, pentru că nu țin seama de anomaliile cardiace ce nu pot fi descoperite la naștere, ci sînt recunoscute mult mai tîrziu (ex. DSA, anomaliile arcului aortic, valva aortică bicuspidă). La copiii care au fost urmăriți o perioadă de timp mai îndelungată, incidența MCC ar putea fi socotită 20 la 1 000 născuți vii. Născuții morți trebuie excluși din statistici, pentru că incidența MCC la aceștia e mult mai mare.

Dacă statisticile populaționale includ un număr mare de prematuri, incidența MCC poate fi în mod fals crescută, pentru că la acest grup de copii există anomalii cardiace în proporție mai mare, dar care se pot închide spontan (PCA, DSV mic).

Incidența depinde de mijloacele de diagnostic și tratament, ca și de faptul dacă PCA și DSA *(foramen ovale)* sînt socotite sau nu anomalii cardiace în prima lună de viață. Frecvența MCC în prima lună de viață depinde

* Vezi 1.8.3.1 pag. 123

și de mijloacele de diagnostici autopsie sau cateterism (se presupune că au fost supuși cateterismului numai nou-născuții simptomatici).

Insuficiența cardiacă congestivă e rareori prezentă la naștere, pentru că cele mai multe MCC nu modifică semnificativ circulația sau hemodinamica fetală. În caz de insuficiență cardiacă congestivă la naștere se vor lua în considerare insuficiența valvulară severă, rhabdomiomul, aritmii cardiace, anemie severă.

În prima săptămînă de viață MCC care dau cel mai des simptome sînt: atrezia aortei, transpoziția de mari vase, coarctația aortei și anomalii asociate cu atrezia valvulară pulmonară. Și în prima lună de viață aceleași boli sînt cele mai frecvente.

Tabelul 3. 18

Principalele malformații asociate (C. Pernot)*

Față și gît

Sindroamele primelor arcuri branhiale

- fante faciale simple, diviziune palatină
- disostoze mandibulo-faciale
  - Pierre-Robin (DSV)
  - Goldenhar (tetralogia Fallot)
  - Franceschetti (DSV, coarctația de aortă)
  - Hallermann-Streiff (tetralogia Fallot, stenoza pulmonară)

Sindromul fantelor 3 și 4 al lui Di George

- aplazia de timus și paratiroide, facies particular (trunchi arterial comun, tetralogia Fallot, anomalie a arcurilor aortice, agenezia valvelor pulmonare)

Rahis și neurax

- Disrafii, Klippel-Feil
- Hemivertebre, displazie vertebro-costală
- Meningomielocel

Membre

- Polidactilie sindactilie, aplazia radiusului (DSV)
- Picior strîmb

Aparat digestiv

- atrezie esofagiană, fistule eso-traheale (DSV, anomalii ale arcurilor aortice, PCA coarctație, tetralogia Fallot)
- imperforație anală (DSV)
- atrezia căilor biliare extrahepatice (cardiopatie cianogenă complexă)
- cavernom hepatic (DSA)
- omfalocel (tetralogia Fallot)

Aparatul genitourinar (decelate la urografia sistemică, cu prilejul angiocardiografiei)

- Hipospadias, criptorhidie
- Rinichi unic, rinichi în potcoavă, bazinet dublu
- Malpoziții, dilatații, reflux.

* În unele cazuri malformația cardiacă asociată nu este prezentă și de aceea nu este menționată.

Bolile asociate cu irigație pulmonară crescută (DSV, PCA) dau simptome după vîrsta de 2—3 luni.

În insuficiența cardiacă congestivă ce apare între vîrsta de 6—12 luni se va lua în discuție: miocardita, miocardiopatiile (inclusiv fibroelastoza)

întoarcerea venoasă pulmonară anormală totală și canalul atrioventricular (Moller, Neal). În 25% din cazuri există una sau mai multe malformații extracardiace asociate și în 8—9% din cazuri cardiopatia congenitală aparține unui sindrom complex malformativ.

Transpoziția marilor vase, hipoplazia de cord stîng și atrezia pulmonară cu sept interventricular intact sînt asociate în proporție mai redusă cu malformații extracardiace, în vreme ce mai mult de 1/3 din copiii cu defecte de muguri endocardici, cu PCA, DSA, malpoziție cardiacă au anomalii extracardiace asociate (Moller și Neal). Cele mai frecvente anomalii asociate sînt cele cardiace, apoi cele digestive, urogenitale și neurologice. Redăm după C. Pernot principalele malformații asociate cu MCC. Cu excepția cîtorva (despicături faciale, meningomielocel): toate aceste malformații sînt statistic mai frecvente la copiii cu cardiopatii congenitale (tabelul 3.18). Asociațiile malformative sînt multiple în 50% din cazuri. Unele (hemivertebrele) aparțin aproape totdeauna unui complex malformativ, în vreme ce altele (fantele faciale) sînt de obicei izolate. Asociațiile de malformații sînt de 2 ori mai frecvente la copiii dismaturi. Ele sînt totdeauna multiple în sindromul arterei ombilicale unice (C. Pernot).

3.3.2. ETIOLOGIE

Etiologia majorității malformațiilor congenitale cardiace este necunoscută, cele mai multe cazuri apar sporadic, izolat, în familii aparent normale (vezi 1.8.3.2. pag. 124).

Unele studii epidemiologice sugerează intervanția diferiților factori, genetici sau peristaltici (de mediu) ca de exemplu: sindromul cardio-auditiv, Jervell e mai frecvent la descendenții populațiilor nordice; viața la mare altitudine condiționează o frecvență crescută a PCA și epidemiile de boli virale au fost puse în legătură cu apariția fibroelastozei (virusul urlian, Coxsackie B).

În cele mai multe cazuri se poate considera că etiologia MCC rezultă din combinația unor predispoziții genetice cu factori de mediu (peristaltici).

Locul MCC față de acești factori etiologici se poate reprezenta ca în schema următoare (după Robert R. Wolfe) (fig. 3.56).

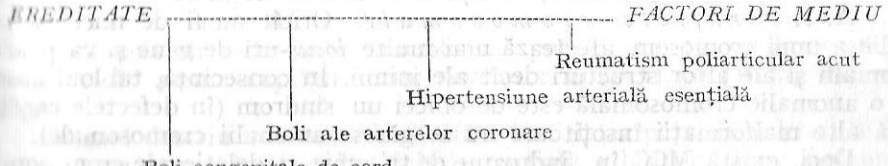


Fig. 3.56

Ca mecanism general și comun în cele mai multe cazuri se poate imagina carența unei enzime care acționează asupra unei formații celulare cu rol „organizator" (de exemplu grupul de celule numit *conus* și considerat de Van Praagh ca avînd rol de modelator al tubului cardiac).

Perioada vulnerabilă pentru influența teratogenică a unor factori de mediu (rubeolă, talidomida, Coxsackie B) asupra dezvoltării cardiovasculare este cuprinsă între ziua a 20-a și ziua a 34-a de sarcină (J. J. Nora).

Modelarea unor sectoare cardiace are loc, însă, în tot timpul vieții intrauterine, ca de exemplu, septul interventricular; în consecință frecvența DSV se poate explica printr-un mare număr de factori, ce pot interveni în tot decursul dezvoltării sale. Uneori acest modelaj continuă și în perioada perinatală (exemplu țesutul nodal și arcul aortic).

Unele malformații pot fi consecința unor modificări hemodinamice intrauterine, datorate unei anomalii precoce, de exemplu întreruperea arcului aortic și stenoza subvalvulară; arcul aortic drept și tetralogia Fallot; *foramen ovale* deschis și atrezia tricuspidă; hipoplazia cordului stîng și închiderea prematură a găurii ovale.

PCA (probabil și coarctația) pot avea o origine precoce (distrugerea fibrelor musculare de către virusul rubeolic, eredodistrofiile peretelui elastic), dar depind și de factori exogeni perinatali (hipoxie, imaturitate la prematuri, a sistemului enzimatic care condiționează acțiunea chemoreceptorilor sensibili la oxigen).

În fine, unele defecte congenitale nu devin evidente decît în cursul vieții extrauterine: leziunile valvulare ale eredodistrofiilor conjunctivo-elastice sînt cardiopatii dobîndite, pe un teren ereditar. Similară este situația unor alterări ale pereților vasculari, a unor miocardopatii genetice, a tulburărilor de conducere.

În facomatoze, pe de o parte, o tulburare celulară foarte precoce poate vicia embriogeneza și poate produce malformații; pe de altă parte, unele grupe celulare păstrează un potențial de evoluție anormală întîrziată (potențial blastomatos) ceea ce le permite să prolifereze mai mult sau mai puțin tardiv, să realizeze tumori congenitale sau hamartoame sau hipertrofii anarhice ca miocardopatia hipertrofică asimetrică genetică.

3.3.2.1. FACTORI ETIOLOGICI

După J. J. Nora, 8% din MCC sînt produse de factori primari genetici, 2% sînt produse prin factori primari de mediu și 90% se produc prin interacțiunea factorilor genetici cu cei de mediu (ereditate multifactorială).

I. **Factorii primari genetici** sînt reprezentați de:
— aberații cromosomale, 5% din cazurile de MCC
— gene mutante izolate, în 3% din cazurile de MCC.

A. *Aberațiile cromosomale.* Oricît ar fi de mică, o anomalie a unui cromosom afectează mai multe *locus*-uri de gene și va produce anomalii și ale altor structuri decît ale inimii. În consecință, tabloul asociat cu o anomalie cromosomală este de obicei un sindrom (în defectele cardiace fără alte malformații însoțitoare nu se găsesc anomalii cromosomale).

Deci, există MCC în sindroame de trisomie și deleție ale cromosomilor autosomali precum și în anomalii ale cromosomilor sexuali (tabelul 3.19).

În sindromul Down (trisomie 21) — proporția mare de pacienți cu cord normal (45—50%) ca și proporția mare de anomalii cardiace unice explică supraviețuirile mai lungi în această boală, în comparație cu trisomia 18 și 13.

DSV (defect de *septum primum*) și persistența canalului atrioventricular (cele mai frecvente anomalii în sindromul Down) reprezintă defecte ale mugurilor endocardici. PCA e mai rară decît în trisomia 18 și 13. Într-o serie de 140 copii cu MCC studiați necroptic de Warkany, în sindromul Down a fost găsită o singură anomalie cardiacă în 45% din cazuri, spre deosebire de trisomia 13 și 18, în care s-au găsit defecte cardiace izolate doar în 18—19% din cazuri.

Tabelul 3. 19

Cardiopatiile în cursul unor aberații cromosomale (după C. Dupuis, modificat)

Tipul de aberație	Frecvența cardiopatiei (%)	Tipul de cardiopatie, în ordinea frecvenței
Trisomie 21	50	Canal atrioventricular, DSV, DSA, PCA, tesralogia Fallot
Trisomie 18	100	DSV, PCA, DSA, stenoză pulmonară
Trisomie 13	90	DSV, PCA, DSA, dextrocardie
Trisomie 22	67	DSA, DSV, PCA
Trisomie 22 parțială (*cat-eye syndrome*)	40	cardiopatie congenitală complexă, DSV, DSA
4p-	40	DSA, DSV, PCA
5p- (*cri du chat*)	20	DSV, PCA, DSA, cardiopatie complexă
Turner XO	35	coarctația de aortă post-ductală, stenoză aortică, DSA
Mozaicism de Turner XO/XX		stenoză pulmonară
XXXX, XXXXX	14	PCA, DSA, anomalie de emergență a coronarei stîngi
Klinefelter XXY	10	PCA, tetralogia Fallot, stenoză pulmonară,

Evoluția spre maladia vasculară pulmonară prin *shunt* S→D e precoce la copii cu sindrom Down; în acest stadiu, dispariția suflului poate duce la ignorarea cardiopatiei, dar semnele de hipertensiune arterială pulmonară (inclusiv apariția cianozei) sînt evidente.

Unii cercetători au încercat să atribuie cromosomului X un rol în producerea PCA, întrucît frecvența acestei anomalii e de două-trei ori mai mare la sexul feminin față de cel masculin. Pacienții cu sindrom Turner XO sînt deficienți în cromosomi X și cei mai mulți au coarctație de aortă (care e mai frecventă la sexul masculin (de 2,5 ori), în timp ce pacienții cu XXXXY (trei extracromosomi X) au PCA, malformație asociată cu sexul feminin (J. J. Nora).

Se va cere un cariotip la orice fată cu coarctație și de talie mică, pentru că celelalte elemente morfologice pot să nu fie evidente pînă la pubertate. În prima copilărie, este revelator limfedemul (*status Bonnevie-Ullrich*).

Se mai descriu malformații cardiace în deleția parțială a brațului lung al unui cromosom 13 (grup D), deleția parțială a brațului lung a unui cromosom 18.

Mutația genică (gene mutante izolate) reprezintă cauza unor malformații cardiace ce apar sub 2 aspecte:
a) izolate (neînsoțite de malformații extracardiace);
b) însoțite de malformații extracardiace (în cadrul unor sindroame).

a) MCC izolate. Pentru aprecierea rolului factorilor genetici în apariția malformațiilor cardiace izolate este important să *nu* considerăm noțiunea de „boală congenitală de cord" ca o entitate etiologică, ci să considerăm separat fiecare boală în parte. Cu cîteva excepții, pentru nici o boală

congenitală de cord nu există un mod simplu de transmitere ereditară după legile lui Mendel. Genetica lor e complexă și riscul genetic trebuie individualizat pentru fiecare boală și de cele mai multe ori are valabilitate riscul empiric deoarece pentru cele mai multe MCC are valabilitate modelul de transmitere ereditară multifactorială.

Formele sporadice (atribuite unei mutații genice) sînt mult mai frecvente decît formele familiale.

Cînd cardiopatia pare izolată, se vor căuta cu grijă alte stigmate (dismorfie cranio-facială, debilitate mintală sau deficite senzoriale) sau dermatoglifele (ce sînt considerate veritabili *markeri* genetici). Dacă există asemenea stigmate, cardiopatia poate să nu fie izolată, ci să facă parte dintr-un sindrom (exemplu DSA cu anomalii ale mîinii poate fi sindrom Holt-Oram).

Transmiterea mendeliană a cardiopatiilor izolate nu interesează decît rare familii (de exemplu: DSA tip *ostium secundum* cu PR alungit).

În totalitate, modul de transmitere mendeliană (dominantă, recesivă sau legată de sex) nu reprezintă decît o mică minoritate de cazuri (3% — după J. J. Nora) și interesează în special un număr de sindroame polimalformative (ce vor fi expuse sub formă de tabel mai jos). Vezi pag. 584

Și în cazurile de M.C.C. izolate este esențial să recunoaștem familiile în care defectele cardiace congenitale se transmit după legile mendeliene pentru că în acest caz riscul lor de recurență este mult mai mare decît în familiile obișnuite, în care modul de transmitere este multifactorial (tabelul 3.20).

Tabelul 3.20

Recurența principalelor cardiopatii congenitale izolate (fără malformații extracardiace) în fratriile și în descendența familiilor în care un individ este bolnav (după J. J. Nora)

Cardiopatii	Frecvența în populația generală %	Riscul teoretic al recurenței %	Frecvența observată în fratrie %	Frecvența observată la descendenți %
DSV	0,03	5	4,4	4
PCA	0,02	3,5	3,4	4,3
Tetralogie	0,01	3,2	2,7	4,2
DSA	0,01	3,2	3,2	2,5
Stenoză pulmonară	0,008	2,9	2,9	3,6
Stenoză aortică	0,005	2,1	2,2	3,9
Coarctație	0,006	2,4	1,8	2,7

Pentru malformațiile cardiace izolate se folosesc de obicei date empirice privitoare la riscul genetic. Acestea nu sînt prea exacte, pentru că se referă la valori medii în populație și nu la indivizi, dar sînt folosite orientativ pentru sfatul genetic.

DSA (tip II). Există familii, în care sînt indicații pentru o transmitere autosomal dominantă a defectului (caz în care riscul e mult mai mare decît cel arătat de datele empirice). În aproape toate aceste cazuri era vorba de un DSA de tip *septum secundum*, combinat cu tulburări de conducere atrio-ventriculară. Această combinație e neobișnuită în formele nefamiliale. Dacă există și anomalii scheletice concomitente poate fi vorba de un sindrom Holt-Oram, de asemenea cu transmitere autosomal dominantă.

DSV. Întrucît riscul în fratrie (4,4) nu diferă prea mult de incidența în populația generală (0,3%) se poate presupune că factorii genetici nu joacă un rol esențial în etiologia DSV izolat. S-au descris însă și cazuri de DSV izolat cu transmitere autosomal dominantă în unele familii.

PCA e de 2—3 ori mai frecventă la fete, frecvența în populația generală este de 0,2% și la frații bolnavilor de 3,4%. Pentru un părinte cu PCA, riscul apariției defectului la urmași este de 4,3%.

Tetralogia Fallot nu se transmite după regulile mendeliene ci după modelul multifactorial. Riscul genetic e de 2—4%. Același lucru e valabil pentru transpoziția marilor vase, pentru atrezia de tricuspidă.

Stenozele aortice. În cazul stenozelor aortice supravalvulare, se disting 2 tipuri: — tipul simplu și
— tipul complicat cu defecte intelectuale și corporale (sindrom Williams-Beuren).

Adesea se pot dovedi în această ultimă formă o hipercalcemie în primele luni sau ani. Faciesul e tipic (spiriduș): hipertelorism cu epicantus, strabism convergent, buză inferioară groasă, mandibulă mică, dinți mici, retrognație. Este controversată legătura acestei forme de hipercalcemie infantilă asociată cu stenoză aortică supravalvulară cu metabolismul vitaminei D la mamă. S-a putut realiza experimental la iepuri un sindrom similar prin aport de vitamină D la mamă (Friedman, Mills, 1969).

Se mai poate asocia cu hipoplazia aortei ascendente, cu stenoze arteriale pulmonare și sistemice multiple, cu hipertensiune arterială cu sau fără stenoza arterelor renale.

Forma simplă de boală (spre deosebire de forma complicată (sindrom Williams-Beuren) poate apărea familial. Relația între cele 2 forme nu e cunoscută.

Stenoza fibroasă subaortică, cu sau fără alte anomalii cardiace s-a dovedit a avea un risc genetic de 3,6% la frații probandului.

Hipoplazia cordului stîng se transmite în unele familii autosomal recesiv. În acest caz riscul recurenței este de 25%. În cele mai multe cazuri, însă, riscul empiric este de 1%.

Fibroelastoza endocardică (în producerea căreia s-a presupus o infecție virală prenatală) prezintă un risc empiric de recurență de 3,8%. Ar exista și o formă rară, ce se transmite X-linkat.

Stenozele pulmonare reprezintă un grup foarte heterogen de malformații. Riscul empiric de recurență este de 2—4%, ceea ce traduce un mod de transmitere mutifactorială. Cînd stenoza pulmonară face parte dintr-un sindrom, cu malformații asociate (exemplu cu sindromul Leopard, sindromul Noonan), riscul de recurență e mult mai mare.

Așa cum rezultă din unele observații și alte MCC prezintă o distribuție familială (certitudinea va putea fi dată numai în cazul unui număr semnificativ de observații).

Anomalia Ebstein s-a găsit la copii din părinți consangvini.

Insuficiența mitrală și aortică a fost pusă în legătură cu o transmitere X-linkată.

Stenoza pulmonară periferică poate apare familial și în legătură cu alte boli (embriopatia rubeolică, sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Noonan) sau asociată cu surditate, multiple calcificări (cartilajul urechii, trahee etc.) și brahidactilie la copii rezultați din căsătorii consangvine.

b) *MCC însoțite de malformații extracardiace* (sindroame). Riscul de recurență al acestor sindroame este mult mai mare decît în modelul multifactorial (adică 25% dacă gena mutantă e recesivă, 50% dacă gena mutantă e dominantă; cînd sindromul este X-linkat recesiv, mamele heterozigote prezintă risc de recurență de 50% pentru fiii lor). Boala congenitală de cord, însă, poate să nu fie prezentă la fiecare individ ce prezintă sindromul respectiv. Frecvența atingerii cardiovasculare în cadrul acestor sindroame poate varia foarte mult, între 5% și 100% (J. J. Nora). Este esențial să recunoaștem familiile în care MCC se transmit după legile mendeliene și în care riscul recurenței este mult mai mare decît în familiile obișnuite, în care transmiterea se face după modelul multifactorial. În tabelele următoare, 3.21, 3.22, și 3.23, reproduse după J. J. Nora, au fost selectate sin-

Tabelul 3.21

Sindroame autosomal recesive cu anomalii cardiovasculare asociate (după Nora J. J., modificat)

SINDROAME	ANOMALII — în procente frecvența atingerii cardiace
Sindrom adreno-genital (21 și 3)	Hiperkaliemie, QRS lărgit, aritmii
Alcaptonuria	Ateroscleroză, valvulopatie
Carpenter	PCA
Conradi	DSV, PCA
Cockayne	Ateroscleroză precoce
Cutis laxa	Hipertensiune pulmonară, stenoză periferică a arterei pulmonare
Mucoviscidoză	Cord pulmonar
Ellis-van Creveld (cardiopatie, polidactilie)	DSA, atriu unic, alte MCC (60%)
Ataxia Friedreich	Miocardopatie
Glicogenoză IIa, IIIa și IV	Miocardopatie
Homocistinurie	Tromboza coronarelor și a altor vase
Jervell-Lange-Nielsen (sindromul cardio-auditiv)	QT prelungit, moarte subită (100%)
Laurence-Moon-Biedl	DSV și alte MCC.
Mucolipidoză III	Valvulopatie aortică
Mucopolizaharidoză (MPZ) Hurler	Boală a arterei coronare, insuficiență aortică și mitrală (30—80%)
M.P.Z. — Schie, Morquio, Maroteaux-Lamy	Valvulopatie aortică, boală a arterei coronare (30—80%)
Osteogeneză imperfectă	Valvulopatie aortică
Progeria	Ateroscleroză precoce
Pseudoxanthoame elasticum	Insuficiență coronară, mitrală, hipertensiune arterială (95%)
Riley-Day	Hipertensiune arterială episodică, hipotensiune posturală
Refsum	Defecte de conducere atrio-ventriculare
Seckel	DSV, PCA
Sicklemie	Miocardopatie, insuficiență mitrală
Smith-Lemli-Opitz	DSV, PCA și alte MCC
Hemimelie plus trombocitopenie plus radius absent	DSA, tetralogie Fallot, dextrocardie (30%)
Thalasemie majoră	Miocardopatie
Weill-Marchesani	PCA
Werner	Scleroză vasculară
Sindrom cardiac-cutanat-scheletic (Falek)	Cord bilocular, *truncus arteriosus* (100%)
Sindrom Kartagener	Dextrocardie (100%)
Sindromul lisencefalic	PCA, DSA, stenoză pulmonară (50%)
Sindrom Mulibrey	Cardiomegalie, constricție pericardică (70%)

Tabelul 3.22

Sindroame autosomal dominante asociate cu anomalii cardiovasculare
(după Nora J. J., modificat)

SINDROAME	ANOMALII —în procente frecvența atingerii cardiace
Apert	DSV, tetralogie Fallot
Crouzon	PCA, coarctația aortei
Ehlers-Danlos (mai ales tipul IV)	Ruptura marilor vase de sînge (ex. carotida) anevrism disecant al aortei (80—100%)
Paralizia periodică familială	Hipokalemie, tahicardie supraventriculară
Verney	Insuficiență mitrală
Holt-Oram	DSA, DSV, tulburări de ritm, anomalii toracice (100%)
Stenoza subaortică idiopatică hipertrofică	Hipertrofie musculară subaortică
Leopard	Stenoză pulmonară, P-R prelungit, unde P anormale (95%)
Limfedem (Milroy și Meige)	Limfedem
Marfan	Anevrisme ale marilor artere, insuficiență aortică, prolaps de valvă mitrală, insuficiență mitrală (100%)
Distrofie miotonică (Steinert)	Miocardopatie
Neurofibromatoză	Stenoză pulmonară, feocromocitom cu hipertensiune arterială, coarctația aortei
Osler-Weber-Rendu	Telangiectazie multiplă, fistule pulmonare arteriovenoase
Osteogenesis imperfecta	Insuficiență aortică
Romano-Ward	Q-T prelungit, moarte subită
Treacher-Collins	DSV, PCA, DSA
Scleroză tuberoasă	Rhabdomiom miocardic
Ullrich-Noonan (fenotip Turner cu formulă XX sau XY, nu e totdeauna dominant)	Stenoză pulmonară, D.S.A., stenoză subaortică idiopatică hipertrofică (90%)
Von Hippel-Lindau	Hemangioame, feocromocitom cu hipertensiune arterială

Tabelul 3.23

Sindroame X-linkate (recesive și dominante) cu anomalii asociate cardiovasculare
(după Nora J. J.)

SINDROAME	ANOMALIE
MPZ-Hunter (X-recesiv)	Boală a arterei coronare, valvulopatie
Distrofie musculară Duchenne (X-recesivă)	Miocardopatie
Distrofie musculară Dreifuss (X-recesivă)	Miocardopatie
Incontinentia pigmenti (X-dominant)	PCA
Goltz (X-dominant)	Defecte cardiace congenitale ocazionale, telangiectazie.

droame ce au un risc de recurență destul de mare al bolii cardiace (ca parte a sindromului) ceea ce este de folos la sfatul genetic.

Nu toate anomaliile cardiovasculare din cele trei tabele sînt malformații congenitale *stricto sensu;* de exemplu sindromul Marfan, sindromul

Ehlers-Danlos sau mucopolizaharidozele (MPZ), dar în mod convențional aceste abiotrofii (heredodistrofii conjunctivo-elastice etc.) sînt încadrate în această grupă de boli.

Cîteva comentarii la tabelele expuse

1. *Boli autosomal recesive. Sindromul cardio-auditiv* (Jervell și Lange-Nielsen, Romano-Ward) — vezi capitolul Determinări cardiace în sindroame diverse (pag. 1049) și tabelul 1.20, pag. 132

Pseudoxantoma elasticum atinge pielea, ochiul și sistemul circulator. Modificările cutanate constau în pierderea elasticității și imposibilitatea formării cutelor pielii (în zonele de suprasolicitare mecanică: axilă, zonele de flexie articulară). Pe retină sînt vase dilatate, focare hemoragice, ischemie. Hemoragiile gastrointestinale sînt frecvente.

Aparatul cardiovascular prezintă semne de insuficiență arterială generală (inclusiv dilatația aortei). Media arterelor periferice se calcifică precoce, ceea ce duce la hemoragii și hipertensiune arterială. Modificările vasculare pot lipsi la copilul mic, dar frecvența lor crește cu vîrsta.

Toate tipurile de *MPZ* produc anomalii ale sistemului cardiovascular, în afară de tipul III (E. W. Keck).

Anomaliile sistemului cardiovascular în tipul I și II constau în îngroșarea valvelor aortice și mitrale, a cordajelor tendinoase, a arterelor coronare. Depunerea de mucopolizaharide în intima multor vase (aortă, artere pulmonare și artere periferice) duce la îngustarea lumenului lor. Atingerea valvelor cardiace urmează aceeași ordine ca în RAA (mitrală, aortă, tricuspidă, pulmonară). În tipul IV, V și VI se poate ajunge la insuficiență aortică prin atingerea valvelor aortice.

O malformație cardiacă propriu-zisă nu există în MPZ.

Sindromul hemimelie-trombocitopenie se caracterizează prin trombocitopenie cu număr scăzut de megacariocite și uneori reacție leucemoidă sau eozinofilie; aplazie de radius bilaterală. Tulburările hematologice se ameliorează spontan după 1 an. Diagnostic diferențial cu anemia Fanconi.

Sindromul lisencefaliei constă în lipsa circumvoluțiilor cerebrale, microcefalie, opacifierea corneei, polidactilie, anomalii gastrointestinale și urogenitale.

Sindromul cardiac-cutanat-scheletic (Falek) constă în: ihtioză, extremitățile din stînga sau din dreapta sînt rudimentare.

Sindromul mulibrey (*mu*scle, *li*ver, *br*ain, *ey*e): hipotonie, hepatomegalie, hidrocefalie internă, retinopatie pigmentară, pericardită constrictivă.

2. *Bolile autosomal dominante. Sindromul Holt-Oram* (cord-mînă): degetul mare poate lipsi, poate avea trei falange (digitalizarea degetului mare), este rău implantat și nu este opozabil; există și o sinostoză radioulnară, care limitează pronația și supinația (diagnosticul diferențial cu sindromul Ellis von Creveld în care există fuziunea oaselor carpului). Cazurile sporadice sînt greu de diagnosticat.

Sindromul Marfan e o boală generalizată a mezodermului ce atinge ochiul (subluxația cristalinului), scheletul (lungimea excesivă a membrelor, a degetelor (arahnodactilie) și a aparatului cardiovascular (prolaps de valvă mitrală cu *click* mezosistolic, dilatația aortei, anevrism disecant al aortei ascendente, dilatația altor artere, de exemplu carotide, pulmonare. Apariția bruscă a unui suflu cardiac la un pacient cu sindrom Marfan poate fi semn de disecție incipientă a aortei.

Sindromul Noonan are fenotipul sindromului Turner, însă are cromosomi sexuali normali (XX sau XY). Este interesantă predilecția stenozei pulmonare pentru acest sindrom (malformație de tip feminin), spre deosebire de anomaliile din sindromul Turner (XO) care sînt situate la partea stîngă a cordului (coarctație) (malformație de tip masculin).

Pe lîngă hipertelorism, uneori ptoză și exoftalmie, există hipertricoză cu păr negru și ondulat, urechi jos implantate, gît scurt, talie mică. Stenoza pulmonară e de tip particular, cu displazie valvulară. Există deseori *ostium secundum*, miocardopatie hipertrofică, uneori prolaps al mitralei, displazii aortice.

II. **Factorii etiologici primari de mediu** sînt reprezentați de:

Rubeola. Nora consideră că sindromul rubeolei congenitale este cauză de boală cardiovasculară congenitală la copil (DSV, PCA) în aproximativ 1% din cazuri. În infecțiile cu rubeolă riscul de MCC este al 2-lea ca frecvență după riscul de surditate.

Virusul Coxsackie B, virusul urlian, virusul citomegalici, virusul herpetic, gripal (vezi 2.11.7.6.), sărurile de litiu (întrebuințate în tratamentul depresiei psihice) thalidomida (stenoză pulmonară periferică), unele erori în îngrijirea prematurilor (care duc la o frecvență mare de PCA) consumul de alcool în timpul sarcinii, diabetul matern (vezi punctul 2.11.8.2., pag. 387), lupusul eritematos sistemic matern sînt citați printre cei mai frecvenți factori exogeni care intervin în etiologia MCC.

Au mai fost incriminate: fenotiazinele, meprobamatul, anticonvulsivantele (hidantoinele, trimetadione), amfetaminele, estroprogestativele (sau numai progestativele) în timpul periodei vulnerabile (de la a 30-a la a 75-a zi după menstruație), vitamina D (embriopatia hipercalcemică), iar dintre agenții fizici: radiațiile și hipoxia (prin intermediul leziunilor placentare) (vezi 1.3.2.3., pag. 80 și 1.8.3.2.2., pag. 126).

Redăm în tabelul 3.24 cardiopatiile din cursul embriopatiilor toxice, infecțioase sau nutriționale.

III. **Interacțiunea factorilor de mediu cu factorii genetici — transmitere multifactorială.** Ereditatea multifactorială este probabil cauza majorității cazurilor de MCC (90% după Nora J.J.) Ea privește cazurile în care nu se pot observa nici un factor exclusiv genetic, cu mare incidență familială, dar nici o cauză pur exogenă, accidentală.

Ereditatea multifactorială nu înseamnă că e vorba de „mai mulți factori", ci este un mod specific de ereditate, așa cum este și ereditatea mendeliană. Modelele matematice ale eredității multifactoriale variază de la modele simple la modele complexe. Esențialul tuturor constă în următoarele:

— individul trebuie să fie predispus genetic la malformație cardiovasculară,

— trebuie să fie și o predispoziție genetică de a reacționa nefavorabil la teratogenul din mediu și

— factorul nociv de mediu trebuie să apară în perioada vulnerabilă a dezvoltării cardiace (adică foarte precoce în cursul sarcinii).

J.J. Nora dă drept exemplu formarea septului ventricular: pentru aceasta sînt necesare diferite gene (unele care determină proteinele structurale, altele care determină unele enzime etc.) și toate acestea trebuie să funcționeze după un orar foarte precis. Piesele constitutive ale septului

Tabelul 3.24

Rolul unor factori exogeni în producerea cardiopatiilor congenitale (după C. Pernot)*

AGENT	FRECVENȚA CARDIOPATIILOR	TIPURILE CELE MAI FRECVENTE (ÎN ORDINE)
TOXICE		
Alcool	25—50% (?)	DSA, DSV, PCA
Amfetamine	5—10% (?)	DSV, PCA, DSA, transpoziții
Anticonvulsivante; Hidantoină	2—10% (?)	Stenoză pulmonară, stenoză aortică, coarctație, P.C.A
Trimetadionă	15—30%	Transpoziție, tetralogia Fallot, hipoplazia cordului sting
Litium	10%	Ebstein, atrezie tricuspidă, DSA
Hormoni sexuali	2—4%	DSV, transpoziție, tetralogie Fallot
Thalidomidă	5—10%	tetralogie Fallot, DSV, DSA, trunchi arterial comun
INFECȚII		
Rubeola	35%	Stenoză pulmonară, stenoză pulmonară periferică, PCA, DSV
MALADII MATERNE		
Diabet	20—35%	Transpoziție, DSV, coarctație
Lupus eritematos diseminat	?	Bloc atrioventricular complet, fibroelastoză endocardică
Fenilcetonurie	25—50%	Tetralogie Fallot, DSV, DSA

* Vezi 1.8.3.2.2. (pag. 126.)

trebuie asamblate într-o ordine precisă și cu o viteză anumită. Dacă una din piesele constitutive ale septului apare prea tîrziu sau are unele deficiențe minore de construcție, septul nu se va închide complet. „Pragul" de la dezvoltarea normală la cea anormală a fost trecut. Probabil că așa se întîmplă în anomaliile de dezvoltare a septului după modelul de ereditate multifactorial. Există un echilibru precar al mai multor gene, care fiecare în parte poate fi normală. Acest echilibru instabil poate fi influențat de factori declanșatori de mediu (virusuri, medicamente), producînd o întîrziere sau o accelerare în produsul genelor primare, ceea ce strică ordinea construcției normale (fig. 3.57).

Deplasarea pragului spre stînga prin introducerea unui teratogen din mediul extern produce MCC într-o mică proporție de pacienți în familiile obișnuite, cu risc scăzut (tip B), într-un mare procent de pacienți în familiile cu risc foarte mare (tip C) și nu produce nici un caz de MCC în familiile de tip A, care nu au nici o predispoziție genetică. Componenta genetică în familiile cu risc înalt (tip C) e așa de mare încît într-un procent de cazuri poate să nu fie necesar nici un factor declanșator din mediu pentru a produce o malformație cardiacă.

Schema arată că în unele familii (de tip A) echilibrul genetic nu este instabil și deci nu există nici o predispoziție pentru MCC.

Familia de tip B este o familie tipică cu MCC, în care există un copil cu o malformație congenitală cardiacă. Familia are o predispoziție genetică

Adaosul unui factor declanșator de mediu a stricat echilibrul instabil în care se afla balanța genetică și astfel a apărut o malformație cardiacă. Riscul recurenței la rude de gradul întîi este cel empiric (între 1—5%), prezentat mai înainte la capitolul MCC izolate.

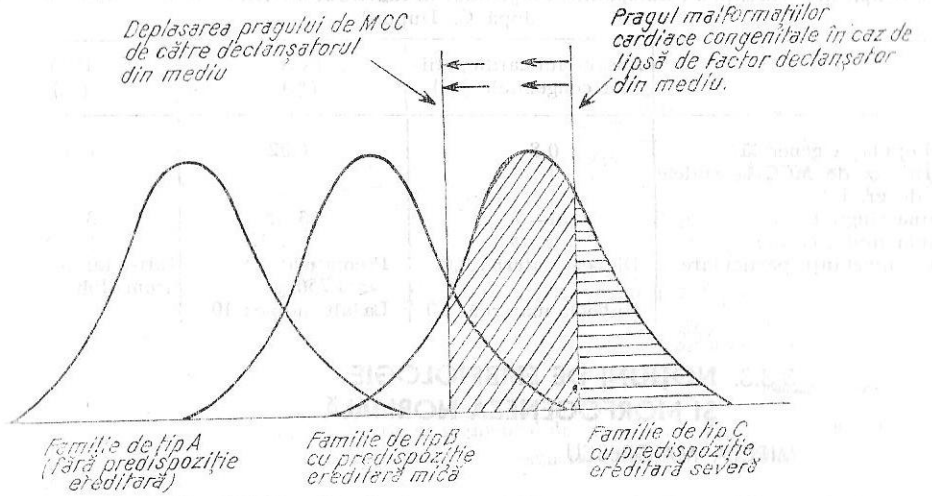


Fig. 3. 57. — 3 curbe ipotetice de predispoziție poligenică la MCC și pragul influenței mediului (după Nora J.J.).

Cu cît defectul cardiac e mai frecvent, cu atît e mai probabilă reapariția lui (de exemplu DSV e mai probabil să apară într-o familie decît atrezia de tricuspidă).

Riscul în ereditatea multifactorială crește rapid cu numărul de rude de gradul întîi afectate. Dacă sînt 2 rude de gradul I afectate, riscul e de 3 ori mai mare. De exemplu dacă există în familie un copil cu DSV, riscul la următorul copil e de 5%; dacă au fost 2 copii cu DSV sau unul din părinți și un copil, riscul următorului copil e aproximativ 15%.

Aceasta duce la tipul nefericit de familie de tip C (rar) în care echilibrul genetic e așa de precar că majoritatea rudelor de gradul I va avea malformații cardiace. În aceste cazuri riscul e mai mare decît în ereditatea mendeliană. În ereditatea autosomal recesivă, riscul e 25%, în cea dominantă 50%, dar în ereditatea multifactorială riscul poate fi mai mare de 50% (în acest tip de familii de tip C).

În rezumat, riscul de malformație cardiacă în sarcini care urmează nașterii unui copil cu MCC (părinții fiind neafectați de MCC) este de 1—5%, în funcție de cît de frecvent este defectul cardiac respectiv. Dacă există 2 rude de gradul I afectate, riscul se triplează. Dacă sînt 3 rude de gradul I afectate, familia e probabil de tip C cu mare risc de recurență. Recurența poate fi cu aceeași MCC sau cu o malformație congenitală din același grup embriogenic (de exemplu DSV și tetralogie). Aceste date sînt folosite în sfatul genetic, ce reclamă de obicei prezența unui specialist (genetician). După acordarea sfatului genetic, cuplurile se comportă diferit: sînt cupluri care acceptă chiar riscuri înalte și altele care nu acceptă nici riscuri mici.

În tabelul 3.25 sînt expuse aceste date privind riscul de recurență în ereditatea poligenică și multifactorială (pentru amănunte vezi 1.8. (pag. 120), 1.9. (pag. 130)

Tabelul 3.25

Exemple de recurență a cardiopatiilor congenitale în funcție de diferiți factori (C. Neill — reprodus după C. Dupuis)

	Ansamblul cardiopatiilor congenitale (%)	PCA (%)	DSA (%)
Populația generală	0,8	0.02	0,01
În caz de MCC la rudele de gr. I			
una singură	3—5	3—5	3—5
mai multe (rude)	⩾ 15	⩾ 15	⩾ 15
Circumstanțe particulare	Diabet matern : 2,6	Prematuri; 15 < 1 750 g	Într-o familie cu sindrom Holt-Oram : 40
	Rubeolă maternă : 60	La altitudine : 10	

3.3.3. NOȚIUNI DE EMBRIOLOGIE ȘI MORFOGENEZĂ NORMALĂ

MIRCEA MAIORESCU

Pentru mai buna înțelegere a MCC, expunem pe scurt cîteva noțiuni de embriologie a cordului normal.

Tubul primitiv cardiac derivă din fuziunea a două tuburi simetrice. Tubul prezintă mai multe dilatații de-a lungul său. Aspectul tubului cardiac la vîrsta embrionară de 6 săptă-

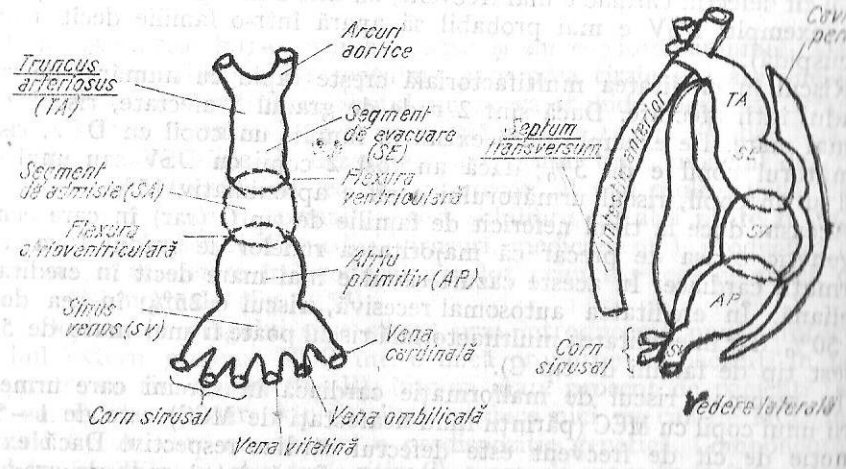


Fig. 3. 58. — Tubul cardiac înainte de torsiune (după Elliot A., Shinebourne și Robert H. Anderson).

mîni (cînd embrionul măsoară 10 mm) este ilustrat în fig. 3.58. Dilatarea de la capătul venos (sinusul venos) este fixată în septul transvers în care se dezvoltă și ficatul.

Venele intră în sinusul venos în mod simetric; a) din placentă (vena ombilicală dreaptă și stîngă); b) din sacul vitelin (vene viteline stîngă și dreaptă); c) din embrion (vene cardinale dreaptă și stîngă).

Sinusul venos comunică cu o serie de dilatări ale tubului: atriul primitiv, ventriculul care are 2 dilatări (camera de admisie și camera de evacuare) și trunchiul arterial care la capătul său distal dă naștere unei serii de arcuri aortice ce înconjură faringele (în curs de dezvoltare) și intră apoi în aorta descendentă. Tot tubul cardiac primitiv este invaginat în sacul pericardic. În stadiul următor tubul cardiac se torsionează; sinusul venos este partea fixă a tubului, atriul primitiv crește înapoi către sinusul venos și apar două bucle)

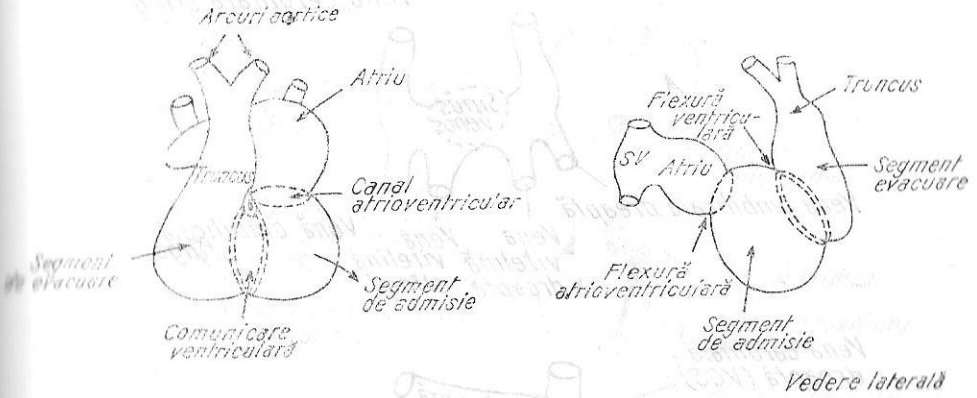


Fig. 3. 59. — Torsiunea se face între atriu și segmentul de admisie al ventriculului și între segmentul de admisie și segmentul de evacuare al ansei ventriculare.

una în unghi drept între atriu și componenta de admisie a segmentului ventricular iar altă buclă (flexură) de 180° se produce în segmentul ventricular, încît trunchiul arterial ajunge să stea în față și la dreapta canalului atrioventricular. Această torsionare se produce spre dreapta și se cheamă dextro-(d) torsiune ventriculară (fig. 3.59).

În acest stadiu, cordul începe să aibă o formă comparabilă cu cordul definitiv, dar e compus încă dintr-un singur tub. Septarea (procesul următor) are loc în atriu, ventricul și în segmentul trunchiului arterial.

Reorganizarea sistemului venos din segmentul atrial are loc prin lateralizarea sistemului venos care este la început bilateral și simetric, în sensul dezvoltării anastomozelor de la stînga la dreapta. Anastomoza superioară este între sistemul cardinal, încît vena cardinală stîngă superioară se drenează în vena cardinală dreaptă și în sinusul venos.

Anastomozele inferioare (abdominale) cuprind sistemul vitelin și ombilical. Un nou canal, *ductus venosus*, leagă vena ombilicală stîngă cu vena vitelină dreaptă; aceasta din urmă persistă ca porțiunea din vena cavă inferioară ce intră în sinusul venos. Celelalte canale involuează, unele porțiuni ale venelor viteline se incorporează în sistemul portal.

După această restructurare, tot sîngele e drenat spre partea dreaptă a sinusului venos prin vena cavă superioară (fosta venă cardinală dreaptă) și vena cavă inferioară (fosta venă vitelină dreaptă). Partea stîngă a sinusului venos involuează, persistînd doar ca sinus coronar (fig. 3.60).

Din partea stîngă a atriului primitiv crește un nou canal venos, vena pulmonară primară. Concomitent este septat canalul atrioventricular prin formarea unor muguri endocardici opuși (superior și inferior). Fuziunea pe linia mediană a acestor muguri împarte canalul atrial în orificiul atrioventricular drept și cel stîng. Atriul primitiv este septat apoi prin formarea unui sept pe linia mediană, *septum primum* (săptămîna a 5-a de sarcină). Acest sept crește în jos din peretele atrial între joncțiunea sinoatrială și venopulmonară. În timpul acestei creșteri caudale, marginea sa inferioară în formă de seceră se apropie de mugurii endocardici fuzionați lăsînd un orificiu caudal între această margine și mugurii endocardici *(ostium primum)*.

Fuziunea între *septum primum* și mugurii endocardici obliterează *ostium (foramen) primum*. Concomitent marginea superioară (cranială) a *septului primum* involuează (prin moarte celulară) producînd o nouă comunicare interatrială *(foramen secundum)* (săptămîna a 6-a

de sarcină). Reamintim că o comunicare între cele 2 atrii e absolut necesară în viața fetală. Se formează apoi o invaginare a „tavanului" canalului atrial primitiv pe partea dreaptă a *septului primum* între jonțiunea sinoatrială și locul de origine a *septului primum*. Această cută de invaginare acoperă *foramen (ostium) secundum* și porțiunea inferioară a septului

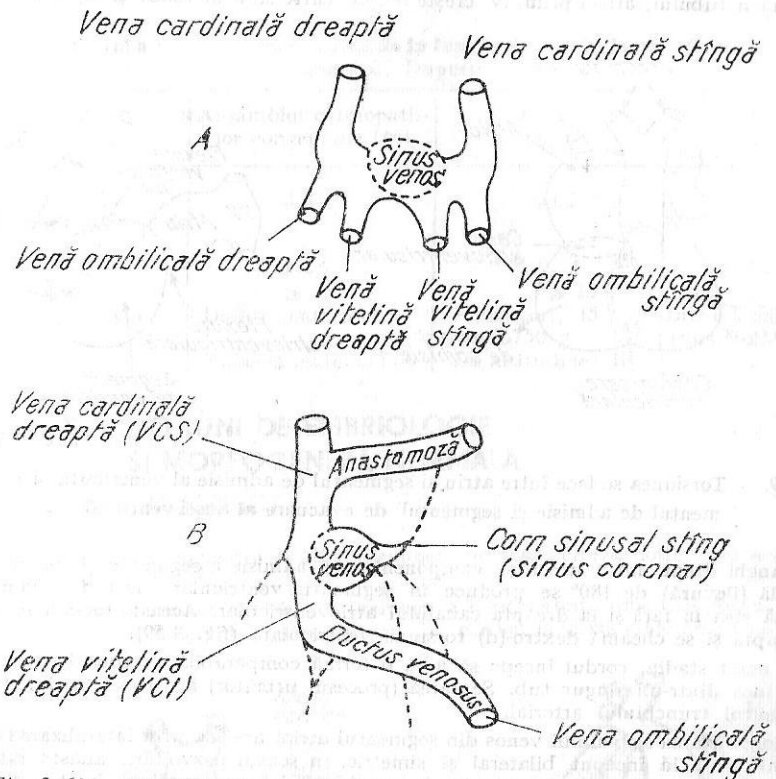


Fig. 3. 60. — Modificările ce au loc la capătul venos al cordului după formarea anastomozelor de la stînga la dreapta.

A — sinusul venos și tributarele sale înainte de formarea acestor anastomoze. B — situația după formarea anastomozelor; VCS — vena cavă superioară; VCI — vena cavă inferioară.

primum, care persistă. Spațiul între cele două formațiuni — ca o crăpătură — este *foramen ovale* (fig. 3.61).

În viața fetală și imediat după naștere, *septum primum* nu este complet fuzionat cu fața stîngă a septului secundum; rezultă o comunicare între marginea liberă a septului secundum și *septum primum (foramen ovale)*, mai bine-zis o valvă cu sens unic: ea e formată de partea atriului drept dintr-un inel *(crista dividens)*, acoperit de partea atriului stîng de o membrană — *septum primum* — ce se comportă ca o valvă deschisă — dacă presiunea e mai mare în atriul drept sau închisă — dacă presiunea din atriul stîng e mai mare decît cea din atriul drept. Cînd orificiul este deschis, el permite un curent de sînge din dreapta (caudal) spre stînga (cranial).

Țesuturile jonțiunii sinoatriale persistă ca niște valve (ale sinusului venos), a căror funcție — în viața fetală — este să îndrepte sîngele bogat oxigenat (ce vine din placentă prin vena cavă inferioară) spre atriul stîng prin *foramen ovale*.

Vena pulmonară primitivă crește spre mugurii pulmonari (ce s-au dezvoltat din intestinul primitiv anterior). Un plex venos separat, de vene pulmonare, se dezvoltă în mugurii pulmonari, din plexul venos splanhnic ce înconjură intestinul (primitiv) anterior.

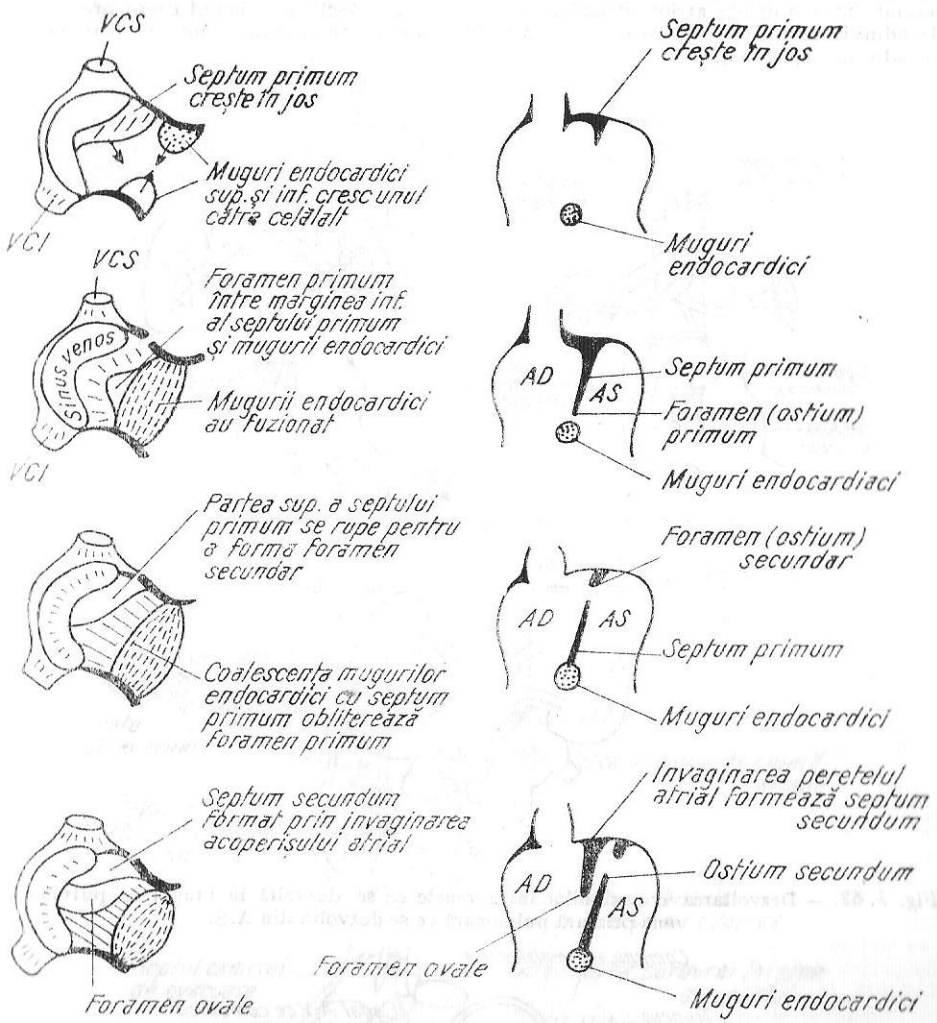


Fig. 3. 61. — Dezvoltarea septului atrial.

Vena pulmonară primară se unește cu aceste plexuri secundare pulmonare (fig. 3.62). Toate aceste vene sînt resorbite în atriul stîng, nou format, în așa fel încît 4 vene separate intră în atriul stîng definitiv.

După torsionarea tubului cardiac primitiv, din porțiunea de admisie și cea de evacuare a acestuia se formează niște pungi; punga formată din segmentul de admisie va forma în cele din urmă zona trabeculară a ventriculului stîng, în vreme ce punga formată din porțiunea de evacuare va forma zona trabeculară a ventriculului drept (fig. 3.63). Prin adîncirea acestor pungi se formează septul trabecular ce constituie marginea inferioară a comunicării între partea de admisie și cea de evacuare a buclei ventriculare. Marginea superioară este

curbura internă a cordului. Concomitent cu septarea canalului atrioventricular prin mugurii endocardici (fig. 3.64) are loc o deplasare a segmentului de admisie, încît partea sa dreaptă se alipeşte de zona trabeculară a ventriculului drept. În acelaşi timp un sept (de admisie) este format între orificiile atrioventriculare drept şi stîng, încît ventriculul drept are o cameră de admisie şi ambele camere de evacuare, în vreme ce ventriculul stîng are doar o cameră de admisie (fig. 3.64).

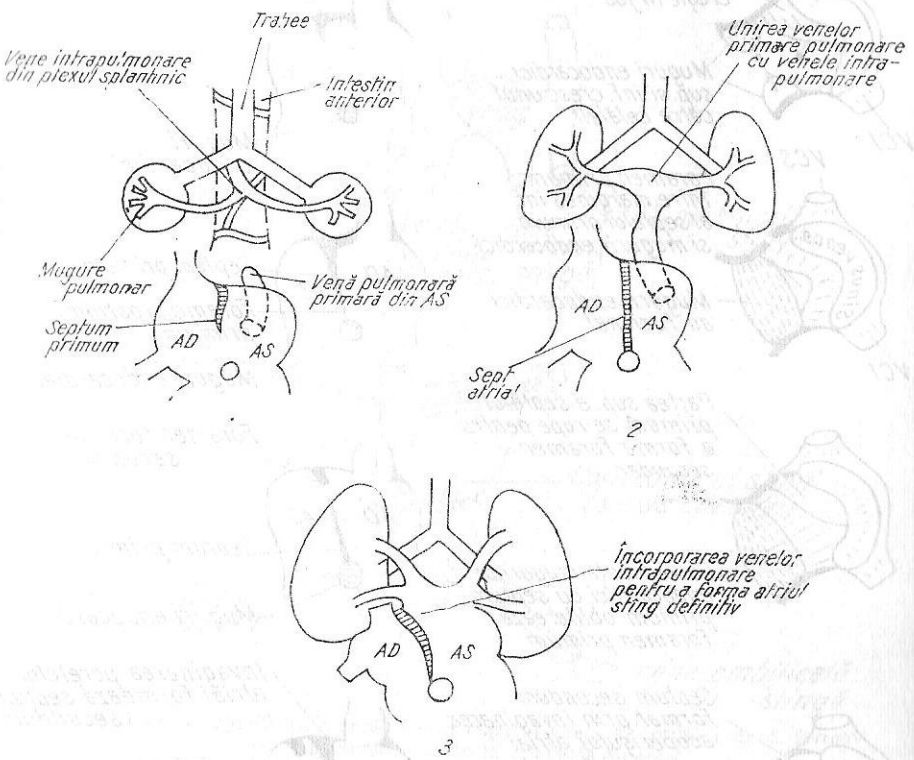


Fig. 3. 62. — Dezvoltarea conexiunilor între venele ce se dezvoltă în mugurele pulmonar cu vena primară pulmonară ce se dezvoltă din A.S.

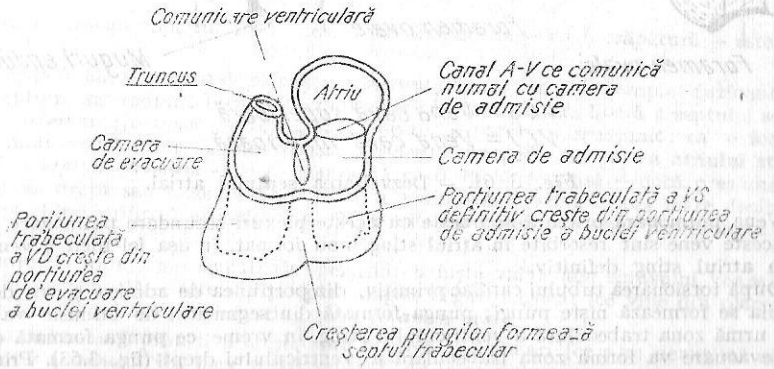


Fig. 3. 63. — Dezvoltarea porţiunilor trabeculare ventriculare prin tubul cardiac primitiv.

Sîngele ce intră în ventriculul stîng trebuie să ajungă la evacuare prin aortă; trecînd prin orificiul format de acest sept (de admisie) de septul trabecular şi de curbura internă a cordului (fig. 3.65 A).

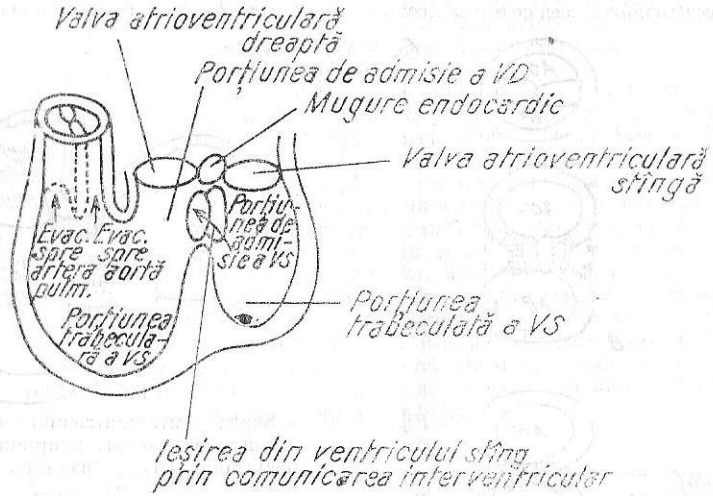


Fig. 3. 64. — Aspectul tubului cardiac primitiv şi al pungilor trabeculare după transferul porţiunii de admisie a VD.

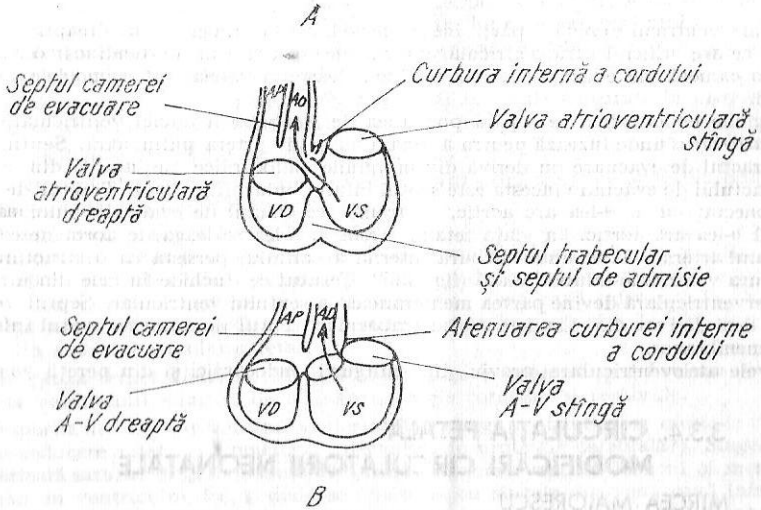


Fig. 3. 65. — Modul de transfer al aortei spre V.S. consecutiv absorbţiei şi atenuării curburii interne a cordului.

Dezvoltarea ventriculară este completată de transferul tractului de evacuare aortic spre ventriculul stîng (fig. 3.65 B) realizîndu-se o situaţie în care fiecare ventricul are o cameră de admisie, o porţiune trabeculară şi una de evacuare. După transfer, însă, persistă o comunicare între tractul de evacuare aortic şi ventriculul drept. Aceasta e comunicarea interventriculară, care este închisă prin creşterea de ţesut din mugurii endocardici. Concomitent curbura internă a cordului s-a şters pentru a permite camerei de evacuare aortice să alunece înapoi

spre ventriculul stîng, în așa fel încît valva aortică e pusă în continuitate cu valva mitrală (ambele în curs de dezvoltare).

Spre deosebire de aceasta există o cută ce separă orificiul tricuspid de orificiul pulmonarei (în ventriculul drept). Această bandă musculară întărită de septul infundibular, formează *crista supraventricularis*, ceea ce are ca urmare discontinuitatea tricuspido-pulmonară (normală).

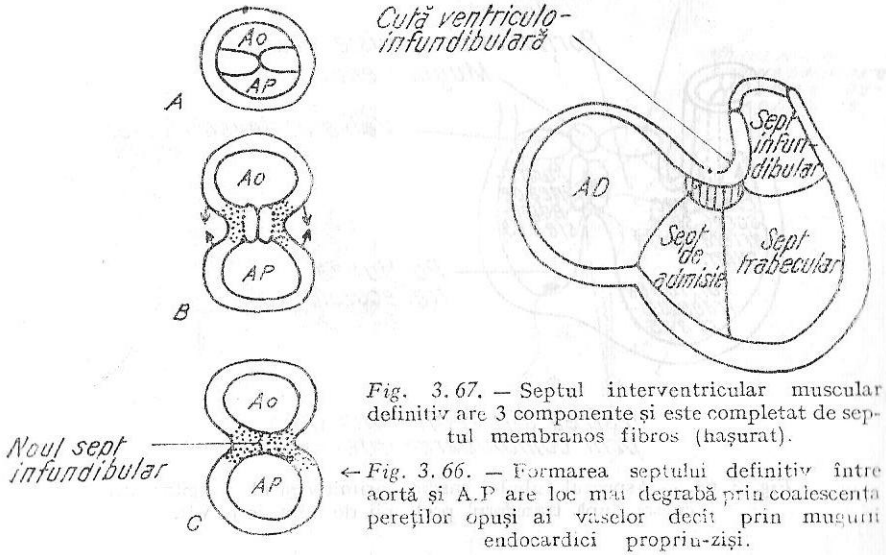


Fig. 3.67. — Septul interventricular muscular definitiv are 3 componente și este completat de septul membranos fibros (haşurat).

← *Fig. 3.66.* — Formarea septului definitiv între aortă și A.P are loc mai degrabă prin coalescența pereților opuși ai vaselor decît prin mugurii endocardici propriu-ziși.

Fiecare ventricul posedă 3 părți inegal dezvoltate la stînga și la dreapta: o cameră de admisie ce are orificiul atrioventricular cu valvele și aparatul lor tendinos; o cameră trabeculată; o cameră de evacuare sau infundibul, deasupra căreia sînt sigmoidele (aortice sau pulmonare).

Marginile endocardice ce separă porțiunea de evacuare a buclei ventriculare continuă în *truncus arteriosus* unde fuzează pentru a separa aorta de artera pulmonară. Septul definitiv ce separă tractul de evacuare nu derivă din marginile endocardice inițiale, ci din coalescența pereților tractului de evacuare (acesta este septul infundibular) (fig. 3.66). Tractul de evacuare aortic e conectat cu al 4-lea arc aortic, în vreme ce tractul de evacuare pulmonar se atașează de al 6-lea arc aortic. În viața fetală, arcul al 6-lea se leagă de aorta descendentă și devine canalul arterial. Acolo unde curbura internă a cordului persistă ca o structură musculară, este cuta ventriculo-infundibulară (fig. 3.67). Țesutul ce închide în cele din urmă comunicarea interventriculară devine partea membranoasă a septului ventricular. Septul ventricular definitiv e deci derivat din 4 surse: septul trabecular, septul de admisie, septul infundibular și septul membranos.

Valvele atrioventriculare provin din mugurii endocardici și din pereții ventriculari.

3.3.4. CIRCULAȚIA FETALĂ MODIFICĂRI CIRCULATORII NEONATALE

MIRCEA MAIORESCU

3.3.4.1. ANATOMIE

Studiile de fiziologie a circulației fetale umane sînt foarte puține, încît datele pe care le avem rezultă din extrapolarea unor studii făcute la animal (oaie) ca și din necropsiile de feți umani.

Particularitățile anatomice ale circulației fetale sînt reprezentate de:

— circulația ombilicală, ce asigură hematoza placentară;

— comunicațiile vasculare (*ductus venosus* sau canalul venos Arantius și *ductus arteriosus* sau canal arterial) și

— comunicația intracardiacă (*foramen ovale*).

Circulația ombilicală cuprinde 2 artere ce se nasc din extremitatea cardiacă a aortei abdominale, apoi sînt incluse în cordonul ombilical și se subdivid în multiple vase ce asigură schimburile în placentă. Patul vascular placentar și porțiunea extraabdominală a arterei ombilicale sînt lipsite de terminații nervoase. Din venulele placentare se formează vena ombilicală (vas unic la om) — care se termină în vena portă aproape de hilul hepatic, după ce a emis cîteva ramuri lobului stîng hepatic. Prezența unei singure artere ombilicale se asociază cu o serie de anomalii și cu o proporție mai mare de mortalitate neonatală.

Comunicațiile cardio-vasculare se fac prin:

Ductus venosus (Arantius) leagă direct vena ombilicală și vena portă cu vena cavă inferioară scurt-circuitînd astfel circulația hepatică în proporție de 50%. Totuși ficatul e primul organ ce primește substanțele de la mamă (oxigen, glucoză, aminoacizi etc.).

Foramen ovale este situată în partea dorsală a septului interatrial, la joncțiunea sa cu vena cavă inferioară, Este mai degrabă o valvă cu sens unic: deschisă (dacă presiunea e mai mare în atriul drept) sau închisă (dacă presiunea din atriul stîng este mai mare).

Canalul arterial se prezintă ca o prelungire a trunchiului arterei pulmonare ce se implantează în aorta toracică la cîțiva mm sub punctul de emergență al subclaviei stîngi. Structura sa e diferită și anume dacă aorta și artera pulmonară sînt formate mai ales din fibre elastice, media canalului arterial e formată din straturi dense de fibre musculare netede, dispuse în spirală. Contracția acestor fibre musculare reduce diametrul canalului și îl scurtează. Intima canalului arterial, formată la începutul vieții intrauterine dintr-un strat subțire de celule endoteliale, se modifică odată cu maturarea fătului, încît la termen prezintă zone de îngroșare care joacă un rol la închiderea canalului arterial. În adventicea canalului s-ar găsi terminații para-simpatice, iar în media musculară fibre simpatice.

3.3.4.2. HEMODINAMICA FETALĂ

A fost studiată prin diferite metode: oximetrie, angiografie, curbe de diluție, debitmetrie electromagnetică și injecție intravasculară de microsfere radioactive.

1. *Circulația ombilicală:* sîngele din vena ombilicală are o PO_2 de 35 torr; în ciuda acestei concentrații scăzute a oxigenului, nu se decelează nici un semn de hipoxie tisulară la făt, la care ph-ul arterial se menține 7,37. Absența hipoxiei are mai multe explicații;

— slabul consum de oxigen (6 ml/kg) al organismului fetal care primește căldura de la mamă și nu are nici o activitate intestinală;

— afinitatea mai mare pentru O_2 a hematiilor fetale (saturate în proporție de 80% la PO_2 de 27 torr din vena ombilicală);

— policitemia fetală de la sfîrșitul sarcinii;

— debit placentar foarte mare (200 ml/kg/min) adică aproape 50% din debitul cardiac (rezistența vasculară placentară foarte redusă).

2. *Întoarcerea venoasă la cord.* 40—60% din sîngele venos ombilical scurt-circuitează ficatul prin canalul venos și atinge vena cavă inferioară (VCI); cauza este probabil rezistența redusă oferită de canalul venos Arantius care astfel devine calea preferată pentru curentul sanguin. Rolul acestui canal venos nu e cunoscut. Vena cavă inferioară la joncțiunea cu atriul drept aduce sînge cu PO_2 de 30 torr și saturat în proporție de 70% (cel mai bogat oxigenat din sistemul circulator fetal).

Din cauza *cristei dividens*, 1/3 din acest sînge e orientat spre *foramen ovale* și atriul stîng, apoi ventriculul stîng și de aici spre vasele coronare și cerebrale.

Proporția de sînge din vena cavă inferioară ce merge la atriul stîng crește în caz de hipoxie sau de reducere a debitului ombilical (mecanism de protecție cerebrală?). Sîngele din vena cavă superioară saturat 40%, reprezintă 30% din întoarcerea venoasă la cord și merge aproape în totalitate în ventriculul drept, unde se amestecă cu sîngele din vena cavă inferioară care nu a luat calea foramenului oval. Amestecul final al sîngelui din ventriculul drept și al arterei pulmonare e saturat în proporție de 50%.

Presiunea din atriul drept este 4 mm Hg, cea din atriul stîng 2 mm Hg, ceea ce favorizează deschiderea valvei găurii ovale.

3. *Circulația pulmonară.* La făt o foarte mică proporție din debitul cardiac (aproximativ 10%) trece prin plămîn, restul merge prin canalul arterial în aorta descendentă. Plămînul fetal extrage 1,6 ml oxigen la 100 ml sînge (Dawes), ceea ce arată că este un organ activ metabolic. Această repartiție e datorată rezistenței vasculare pulmonare foarte mari și rezistenței placentare foarte reduse.

Rezistența vasculară pulmonară ține de mai mulți factori:

— tortuozitatea arteriolelor pulmonare într-un plămîn neventilat;

— e vorba de o constricție arteriolară activă, întreținută de nivelul scăzut al PO_2 sanguin;

— intervine și un control direct al arteriolelor pulmonare prin sistemul nervos simpatic;

— media arteriolelor pulmonare precapilare e foarte dezvoltată la fătul la termen, raportul medie/intimă e mult mai ridicat la fătul la termen decît la copilul mic sau adult, fapt care face vasul mai ușor de contractat și mai puțin permeabil.

Dezvoltarea mediei este un fenomen tardiv, al ultimelor săptămîni de gestație. Din acest motiv prematurul se naște cu o rezistență vasculară pulmonară mai slabă decît nou născutul la termen. De aceea la prematur *shunt*-ul stînga-dreapta este maxim și are o simptomatologie precoce.

4. *Canalul arterial în viața fetală*. Majoritatea debitului sanguin din artera pulmonară este împiedicat să intre în plămîni (din cauza rezistenței pulmonare) și ia calea canalului arterial larg permeabil. Saturația lui este de 50% cu o PO_2 de 18—20 *torr*. Canalul suferă o dilatare activă datorită hipoxemiei arteriale fetale. *Vasa vasorum* ale canalului sînt tributare arterei coronare stîngi care primește sînge mai saturat în oxigen (65% aproximativ). Unele prostaglandine (E_1 și E_2), sintetizate în peretele canalului, au acțiune vasodilatatoare puternică. Inhibiția lor provoacă o constricție a canalului în uter.

Canalul are 2 funcții importante în viața fetală:

— asigură repartiția travaliului ventriculului, astfel încît ventriculul drept nu e silit să forțeze rezistența pulmonară și ventriculul stîng nu irigă decît 1/3 superioară a corpului;

— prin rolul său de decompresie a circuitului pulmonar, canalul influențează dezvoltarea și morfologia finală a arteriolelor pulmonare.

5. *Circulatia sistemică*. Debitul mic sanguin ce trece prin venele pulmonare în viața fetală face ca debitul ventriculului stîng să depindă mai ales de fluxul sanguin ce traversează *foramen ovale*. Unii autori sugerează că sindromul de hipoplazie a cordului stîng poate ține de o închidere precoce a foramenului ovale (deși în acest sindrom, *foramen ovale* e permeabil).

În mod teoretic sînt posibile două mecanisme:

— închiderea precoce, primitivă a foramenului ovale, care scade presiunile în ventriculul stîng și care poate antrena o hipoplazie a cordului stîng;

— dimpotrivă, o piedică primară a debitului ventriculului stîng (stenoza sau atrezia aortică și/sau mitrală) care va duce la creșterea presiunilor în ventriculul stîng și atriul stîng și o scădere secundară a *shunt*-ului dreapta-stînga prin *foramen ovale*. Consecința va fi o hipoplazie a cavităților ventriculare și atriale stîngi.

Sîngele ventriculului stîng are PO_2 de 25 torr și e saturat în proporție de 65%. Din aorta ascendentă sîngele merge în arterele subclavii și vasele bazei gîtului, asigurînd o circulație cerebrală și coronară adecvată.

Totuși, în caz de transpoziție completă a vaselor mari, nu există nici un semn clinic de suferință cerebrală intrauterină, deși aorta ascendentă vehiculează sînge din ventriculul drept, mult mai puțin oxigenat.

Orientarea debitului ventricular stîng spre vasele crosei aortice explică hipoplazia relativă a istmului aortic observată în mod normal în perioada neonatală (și care nu trebuie confundată cu coarctația; coarctațiile raportate ca vindecate spontan făceau parte din acest tip de confuzie).

Iată, pe scurt cum se repartizează debitul cardiac între cei 2 ventriculi: 40% din debitul cardiac fetal traversează aorta ascendentă venind din ventriculul stîng; 4% merge la arterele coronare, 20% la cap și arterele gîtului și restul de 16% traversează istmul aortic (situat între artera subclavie stîngă și canalul arterial). Din cauza acestei cantități mici de sînge (16%), istmul aortic e mai mic decît aorta descendentă, care primește un debit considerabil mai mare. 60% din debit este trimis din ventriculul drept prin artera pulmonară: 8—10% intră în plămîn, restul de 52% trece prin canalul arterial în aorta descendentă. Deci, aorta descendentă primește pe lîngă 16% din debit, care trece prin istm, încă 52% din debit care trece prin canalul arterial. În total 68% (52 + 16).

Acestei hipoplazii normale a istmului aortic i se opune o hiperplazie istmică anormală în caz de obstrucție severă a cordului drept (atrezie pulmonară, tetralogie Fallot). În acest caz, ventriculul stîng asigură un debit mai mare și istmul are, de la naștere, un diametru comparabil cu acela al aortei ascendente. Sîngele aortei descendente (PO_2 20 torr, saturație 55% — 60%) se repartizează între organele abdominale și membre; peste 50% din debitul cardiac fetal merge în placentă.

3.3.4.3. HOMEOSTAZIA CIRCULATORIE FETALĂ

Sistemul circulator fetal a fost comparat cu un circuit electric unic, alimentat de 2 generatori în paralel, spre deosebire de circulația extrauterină, în care cele două circuite sînt separate și generatorii sînt dispuși în serie.

La făt, participarea fiecărui ventricul la debitul cardiac este inegală. Studiile cu microsfere radioactive la fătul de oaie la termen arată că 60—67% din debitul cardiac provine din ventriculul drept și 33%—40% din ventriculul stîng. Malformațiile cardiace cele mai complexe sînt compatibile cu o viață intrauterină normală, pentru că în viața intrauterină există o cale de derivație și ventriculii lucrează în paralel: în caz de leziune a uneia din cavități (stenoză, de exemplu), ventriculul neobstruat poate lucra pentru cel obstruat. Insuficiența cardiacă intrauterină e rară, ea survine în caz de închidere prenatală a găurii ovale sau în caz de tahicardie intrauterină (F. H. Adams). Din cauza rezistenței placentare scăzute, debitul ventricular combinat intrauterin este foarte mare (500 ml/min/Kg) ceea ce este esențial pentru oxigenarea sîngelui fetal. Chiar dacă sistemul nervos vegetativ intervine în controlul contractilității miocardice și a debitului cardiac, factorul principal al debitului cardiac fetal este frecvența cardiacă. O scădere a frecvenței cardiace provoacă o scădere periculoasă a debitului combinat al celor 2 ventriculi. De aici importanța ce se acordă acestui parametru pentru supravegherea fetală în obstetrică.

3.3.4.4. MODIFICĂRILE CARDIOVASCULARE NEONATALE

Imediat după expulzie, sistemul cardiovascular al nou-născutului suferă următoarele modificări (Forrest H. Adams): 1. Rezistența vasculară pulmonară scade; 2. Irigația pulmonară crește; 3. Rezistența vasculară sistemică crește; 4. Fluxul sanguin prin canalul arterial devine de la stînga la dreapta (din aortă spre artera pulmonară). În prima oră după naștere *shunt*-ul poate fi uneori și dreapta-stînga sau bidirecțional (F. Adams). 5. *Foramen ovale* se închide funcțional.

Pentru a fi studiate mai detaliat, aceste modificări pot fi considerate a fi de 2 feluri: imediate și progresive.

A. *Modificări imediate*: a) *Întreruperea circulației ombilicale*. Volumul sanguin placentar este de 25 ml/kg de greutate fetală. De aceea transfuzia placentară poate crește volumul sanguin fetal cu peste 30% în cîteva minute. Mai mulți factori pot favoriza trecerea sîngelui placentar la făt: întîrzierea ligaturii cordonului ombilical, poziția declivă a corpului nou-născutului față de corpul mamei, mișcările respiratorii ale nou născutului, contracțiile uterine. Această transfuzie de sînge placentar la făt nu este totdeauna benefică: ea poate duce la o împovărare tranzitorie a ventriculului stîng, la hipertensiune pulmonară, la poliglobulie și în caz de izoimunizare, la sporirea riscului de hemoliză și creșterea intensității icterului.

b) *Scăderea rezistenței vasculare pulmonare și creșterea debitului pulmonar*. După primele respirații, PO_2 arterial crește la 70—80 torr. Urmează o vasodilatație arteriolară pulmonară cu scăderea rapidă a rezistenței vasculare pulmonare (cu 30—50%). Rolul creșterii presiunii parțiale a oxigenului în producerea dilatației este cel mai important, dovadă: copiii născuți la mare altitudine au adesea o hipertensiune arterială pulmonară. Mai pot interveni și unele substanțe vasoactive, ca de exemplu bradikinina. Scăderea rezistențelor arteriolare poate fi anulată sau întîrziată de asfixia fetală cu acidoză secundară și hipercapnie, de hiperviscozitatea sanguină (poliglobulie), de închiderea prematură a canalului arterial sau de unele tulburări metabolice (hipoglicemie, hipocalcemie). Scăderea rezistenței vasculare pulmonare este întîrziată și în MCC cu *shunt* mare stînga-dreapta (PCA, DSV, *truncus arteriosus*). În aceste malformații cardiace există un *shunt* sub mare presiune din circulația sistemică (stînga) spre circulația pulmonară (dreapta). În toate aceste anomalii, cantitatea de sînge shuntată de la stînga la dreapta depinde de relația dintre rezistența vasculară pulmonară și rezistența sistemică.

Există 2 feluri de *shunt*-uri, cu sancțiuni operatorii diferite: *shunt*-ul dependent de rezistența vasculară pulmonară (A) și *shunt*-ul obligatoriu (B) neinfluențat de rezistența vasculară pulmonară (E. A. Shinebourne, R. H. Anderson) (fig. 3.68).

La sugarii cu *shunt* de primul tip (A) ar fi de așteptat să apară insuficiența cardiacă din prima săptămînă de viață, în cazurile în care dimensiunea comunicării dintre cavități este foarte mare. Însă, insuficiența cardiacă apare rareori înainte de 3—12 săptămîni. Explicația acestei „întîrzieri" stă în scăderea treptată a rezistenței vasculare pulmonare și persistența (cîteva săptămîni) a mediei arteriale musculare de tip fetal. O comunicare largă între cele 2 circulații, alterează rata de involuție a vaselor pulmonare și această scădere mai lentă a

rezistenței vaselor pulmonare acționează ca un mecanism protector împotriva apariției insuficienței cardiace. Insuficiența cardiacă apare din prima săptămînă de viață la prematuri, chiar în acest tip de *shunt*. Explicația stă în slaba dezvoltare a mediei musculare la naștere (la prematur) și în faptul că rezistența pulmonară vasculară nu poate fi menținută în fața presiunilor sistemice mari transmise prin comunicație. Cînd insuficiența cardiacă apare mai precoce și la nou-născutul la termen cauza nu e cunoscută (se presupune o tulburare în metabolismul

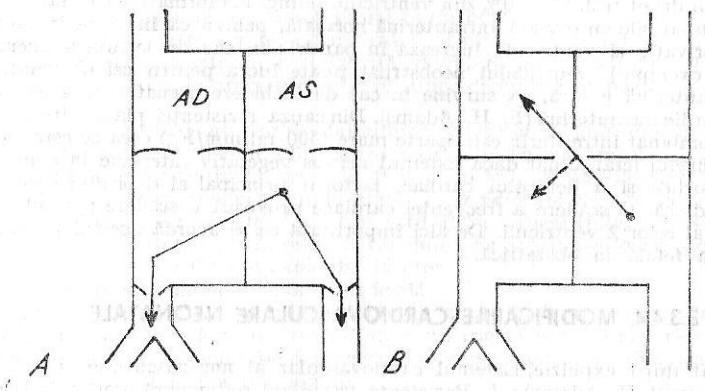


Fig. 3. 68.

catecolaminelor la sugarul respectiv, întrucît se știe că aceste substanțe influențează funcția miocardică (F. H. Adams).

În *shunt*-ul de tip obligatoriu (B), relațiile anatomice sînt de așa natură încît *shunt*-ul stînga-dreapta are loc indiferent de relația între rezistența pulmonară și cea sistemică. Un asemenea *shunt* este cel dintre ventriculul stîng și atriul drept, în defectele porțiunii atrioventriculare ale septului membranos ventricular (defectul Gerbode). Cum presiunea în ventriculul stîng e totdeauna mai mare decît cea din atriul drept, *shunt*-ul are loc independent de modificările în rezistența vasculară pulmonară. Situații similare sînt în fistulele congenitale sistemice arteriovenoase și în multe defecte ale canalului AV (defecte complete sau defect septal atrial de tip *ostium primum*).

Terapeutic situația e diferită în cele două cazuri: în primul caz (A) *banding*-ul arterial pulmonar este un tratament adecvat (pentru a crește rezistența contra căreia ventriculul drept trimite sîngele, diminuăm *shunt*-ul stînga-dreapta). Invers, în *shunt*-ul de tip B *bandingul* este dezastruos, întrucît va crește travaliul ventriculului drept, fără să diminue *shunt*-ul stînga-dreapta.

Creșterea debitului pulmonar sporește și întoarcerea venoasă la atriul stîng, ducînd la creșterea presiunii în atriul stîng la valori de 4 mm Hg).

c) *Variațiile rezistențelor și debitului sistemic.* Ligatura cordonului exclude din circulația sistemică un pat vascular de mică rezistență și de mare debit. Aceasta duce la creșterea rezistenței sistemice totale. Are loc și o redisribuție a debitelor aortic și pulmonar, în așa fel încît debitul de 20 ml/kg primit (care intra mai înainte în circulația placentară) nu se distribuie la surplus în circulația sistemică. Ventriculii nu mai sînt legați în paralel (ca în viața fetală), ci în serie. Aorta nu mai primește debitul combinat al celor 2 ventriculi (adică 400 ml/kg primit), ci doar volumul ejectat de ventriculul stîng (adică 200 ml/Kg primit).

Deci, odată cu excluderea placentei, crește rezistența sistemică și scade la 1/2 debitul sanguin spre organe și țesuturi periferice.

B. *Modificări progresive.* a) *Închiderea canalului Arantius* se face pînă la a 7-a zi de viață printr-un mecanism necunoscut. Închiderea anatomică e mai tardivă (prin degenerescență fibroasă).

Spre deosebire de canalul arterial, canalul venos Arantius nu rămîne niciodată deschis (ca malformație izolată). Asocierea unui canal venos permeabil cu o întoarcere venoasă pulmonară anormală totală în vena portă este în schimb un sindrom foarte bine cunoscut.

În acest caz evacuarea sanguină pulmonară spre VCI se face cu ușurință (evitîndu-se rezistența vasculară a parenchimului hepatic) și nu mai apare edem pulmonar în evoluția acestei malformații.

b) *Închiderea canalului arterial* se face în 2 timpi:

— închidere funcțională, precoce și reversibilă;

— ulterior obliterarea anatomică, progresivă și definitivă.

Vasoconstricția canalului e datorată creșterii bruște a PO_2. Sensibilitatea canalului la oxigen e în funcție de vîrsta gestațională; ea e nulă în primele luni de sarcină și crește pînă la un maximum la termen. Din acest motiv, la 60% din prematuri persistă canalul arterial (chiar în lipsa bolii membranelor hialine).

Nivelul oxigenului acționează pe citocromul terminal (citocromul a_3), crescînd transportul electronilor de către citocromi; rezultă o sinteză crescută de compuși fosfatați cu mare energie (ATP). Acumularea ATP declanșează contracția mușchilor netezi ai canalului (printr-un mecanism necunoscut).

Canalul e sensibil și la substanțe vasoactive; vasoconstrictoare (histamină, adrenalină, bradikinină, acetilcolina, angiotensina) sau vasodilatatoare (prostaglandine). O scădere a prostaglandinelor în perioada neonatală, asociată cu creșterea PO_2 sînt factori principali pentru închiderea canalului.

Închiderea canalului începe spre extremitatea pulmonară.

c) *Închiderea formen-ului ovale.* Creșterea debitului pulmonar (ca urmare a scăderii rezistenței pulmonare), duce la creșterea întoarcerii venoase la atriul stîng și la creșterea presiunii în atriul stîng.

Presiunea din atriul drept scade (prin excluderea circulației placentare) și presiunea din atriul stîng devine mai mare decît cea din atriul drept, ceea ce asigură închiderea funcțională a valvei foramenului ovale.

În primele săptămîni de viață, presiunile arteriale (stînga și dreapta) sînt aproape egale, ceea ce explică lipsa *shunt*-ului atrial. *Foramen ovale*, deși funcțional închis, rămîne foarte sensibil la variațiile fiziologice ale presiunii din atriul drept (de exemplu, creșterea presiunii în cavitățile drepte, cînd nou-născutul țipă, se însoțește de un *shunt* dreapta-stînga prin foramen ovale). Cu timpul, hipertrofia ventriculului stîng crește și presiunea medie din atriul stîng crește cu 1—2 mmHg mai mult decît presiunea din atriul drept (ceea ce face mai eficace închiderea funcțională a foramenului ovale). Închiderea fibroasă definitivă a acestui orificiu durează mai multe luni. 20% din adulți au un foramen ovale permeabil. Închiderea găurii ovale e mai precoce la copiii cu o leziune obstructivă în cavitățile stîngi (coarctație), care se însoțește de creșterea presiunii telediastolice ventriculare stîngi (și atriale stîngi).

d) *Maturația vasculară pulmonară* constă în involuția mediei musculare a vaselor pulmonare, care are loc în decurs de cîteva luni după naștere, ceea ce duce la scăderea progresivă a rezistenței vasculare pulmonare (raporturile rezistenței vasculare sistemică/pulmonară este 2/1 imediat după naștere și devine 5/1 la adult).

După unii autori, la nou-născutul la termen, normal, de 10—14 zile, rezistența vasculară pulmonară a scăzut la nivelul de la adult.

Mecanismul acestei „maturații" e necunoscut. Această maturație este întîrziată în caz de malformație cu *shunt* important stînga-dreapta. În unele DSV, involuția mediei nu mai are loc, rezistențele pulmonare rămîn mai mari și survine precoce o inversare a *shunt*-ului.

Debutul insuficienței cardiace la sugari cu *shunt* stînga-dreapta coincide cu scăderea progresivă a rezistenței vaselor pulmonare în timpul perioadei neonatale. Această „maturație" a vaselor pulmonare constă în o „involuție" progresivă a mediei musculare a acestor vase (raportul medie/intimă foarte crescut în arteriola pulmonară precapilară scade progresiv în primele 2—3 luni de viață)

Recent, s-a dovedit că scăderea în rezistența vascularizației pulmonare poate fi dată și de scăderea gradată fiziologică a concentrației de hemoglobină, care începe la cîteva zile după naștere și atinge procentul cel mai scăzut la vîrsta de 6—12 săptămîni (Lister G. et all 1982).

Scăderea viscozității sîngelui ce însoțește reducerea fiziologică a hematocritului poate duce la o scădere a rezistenței vaselor pulmonare și la o creștere a *shunt*-ului intra-cardiac stînga-dreapta, precipitînd sau agravînd decompensarea cardiacă. Creșterea hemoglobinei prin exsanghinotransfuzie izovolemică crește rezistența vaselor pulmonare, scade *shunt*-ul stînga-dreapta și scade fluxul sanguin pulmonar.

Același proces fiziopatologic este aplicabil și în alte MCC asociate cu *shunt* stînga-dreapta (PCA, canal atrioventricular, ventricul unic, transpoziția marilor vase cu DSV).

La prematurii la care scăderea fiziologică a concentrației de hemoglobină e mai precoce și mai intensă, apariția insuficienței cardiace (în cazul malformațiilor respective) e mai precoce. Și la acești copii creșterea concentrației de hemoglobină (transfuzie) duce la închiderea canalului arterial și la ameliorarea insuficienței cardiace (Lister).

3.3.4.5. FUNCȚIA MIOCARDICĂ NEONATALĂ

Cu cît miocardul e mai imatur, proporția de elemente noncontractile e crescută, în detrimentul numărului de miofibrile. Consecințele funcționale ale acestor diferențe structurale sînt următoarele:

— tensiunea în repaos (pasivă) a miocardului e mai crescută la făt și nou-născut decît la adult (deci, complianță ventriculară slabă);

— tensiunea activă maximală dezvoltată în cursul contracției izometrice e mai slabă în miocardul nou-născutului;

— viteza de scurtare a fibrei musculare e slabă la făt și nou-născut.

În această perioadă, curba Frank-Starling este foarte deosebită: creșterea maximală a debitului sub influența creșterii presiunii telediastolice ventriculare e rapid atinsă la nou-născut; după aceea debitul cardiac scade, începînd de la o presiune telediastolică ventriculară de 12 mmHg (față de 25 mmHg la adult).

Din acest motiv hipervolemia e foarte rău tolerată în perioada neonatală și tot din acest motiv, debitul cordului fetal depinde de frecvența cordului (nu-și poate crește fracția de ejecție prin creșterea volumului telediastolic).

3.3.4.6. SINDROMUL PERSISTENȚEI CIRCULAȚIEI FETALE

Este un sindrom rar ce apare la nou-născutul cu un cord structural normal, care are *foramen ovale* și canal arterial deschise și la care rezistența vasculară pulmonară este în mod persistent ridicată.

În consecință, există *shunt* la nivel atrial și ductal și deci cianoză. Sindromul apare la nou-născutul cu hipoxie severă la naștere, la copii din mame diabetice, la cei cu hematocrit crescut.

Tabloul clinic este următorul: cianoză, tahipnee, uneori insuficiență cardiacă. Singura modificare la examenul obiectiv este o componentă pulmonară intensă a zgomotului 2, dedublat. ECG este de tip neonatal normal. Respirația de oxigen 100% nu scade inițial rezistența vasculară pulmonară și diagnosticul diferențial cu o MCC cianogenă e dificil (transpoziție de mari vase). Echocardiografia poate clarifica diagnosticul, dar uneori sînt necesare cateterismul și angiografia (pentru a exclude o anomalie structurală).

Tratamentul constă în corectarea policitemiei (cînd este prezentă) și menținerea nou-născutului sub concentrații ridicate de oxigen, pentru a favoriza vasodilatația pulmonară. Unii autori folosesc substanțe vasodilatatoare ca tolazolina (injectată în artera pulmonară). Uneori se obțin rezultate bune cu tratament conservator, alteori prognosticul e sever (mai ales la nou-născuți cu asfixie severă la naștere).

3.3.5. CLASIFICARE

MIRCEA MAIORESCU, MIRCEA STAMATE

3.3.5.1. CLASIFICAREA ANATOMICĂ A M C C ȘI ANALIZA SECVENȚIALĂ A CORDULUI

Clasificarea anatomică a MCC se bazează pe împărțirea cordului în 3 segmente principale: atrii (drept și stîng), ventriculi (drept și stîng, vase mari (aorta și artera pulmonară).

Pentru descrierea oricărei combinații de malformații cardiace ce se poate întîlni este necesară o nomenclatură corectă. O asemenea nomenclatură poate fi folosită în timpul vieții pacientului (determinată prin angiocardiografie) sau la examenul necroptic al cordului malformat.

Clasificarea adoptată de cei mai mulți pediatri este bazată pe localizarea secvențială a cavităților (Shinebourne E. A., Anderson R. H.).

La cele mai multe corduri studiate, dispoziția secvențială a camerelor cordului este normală: atriul drept — situat la dreapta — e legat cu ventriculul drept care dă naștere arterei pulmonare și atriul stîng — situat la stînga — e legat cu ventriculul stîng din care iese aorta.

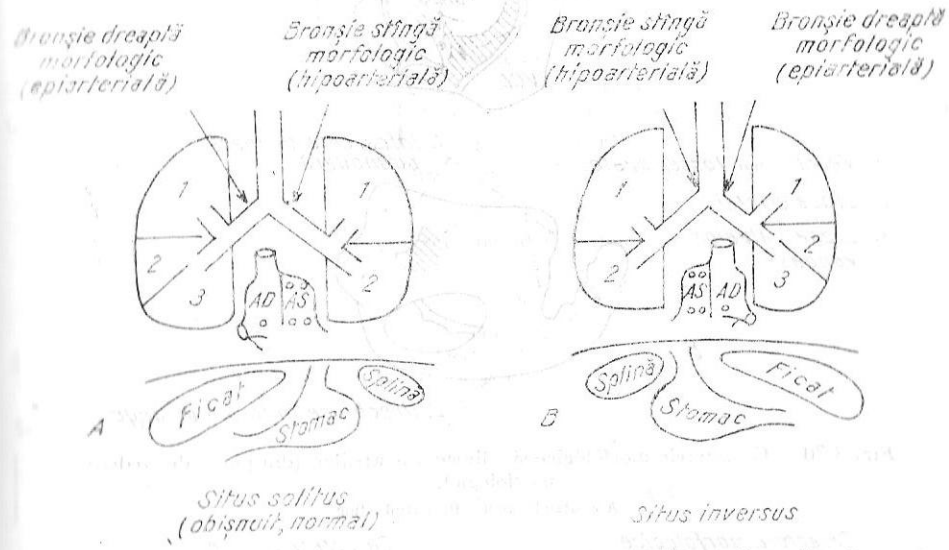


Fig. 3.69. — Dispoziția organelor în: A — situs normal (*solitus*); B — *situs inversus*.

Întîi se face localizarea corectă a situației atriale (fig. 3.69), apoi relațiile spațiale și morfologice ale etajului atrial, ventricular și ventriculoarterial (fig. 3.70 și 3.71). Apoi se identifică conexiunile segmentelor cardiace (fig. 3.72), conexiunile atrioventriculare (fig. 3.73).

A. *Identificarea cavităților* (este posibilă la pacientul în viață prin angiocardiografie).

1. *Atriul drept morfologic:* primește întoarcerea venoasă sistemică: VCS, VCI și sinusul coronar în *sinus venorum* care are peretele neted. Partea sinusală este separată de urechiușa dreaptă prin *crista terminalis* proeminentă. Urechiușa dreaptă este trabeculată pe fața endocardică și are o bază de implantație largă.

2. *Atriul stîng* primește întoarcerea venoasă pulmonară, cele 4 vene pulmonare intră într-o zonă cu perete neted, care nu e separată de urechiușă printr-o creastă (*crista*). O caracteristică este urechiușa stîngă care are formă de deget (are deci bază îngustă de implantare) și este netedă pe fața endocardică (fig. 3.70).

Fiecare *ventricul* are:

— o cameră de admisie (partea pe care se inseră valva atrioventriculară cu pilierii și cordajele sale);

— o zonă trabeculată, imediat dincolo de pilieri;

— o cameră de evacuare, situată imediat sub valvele sigmoide (pulmonare sau aortice).

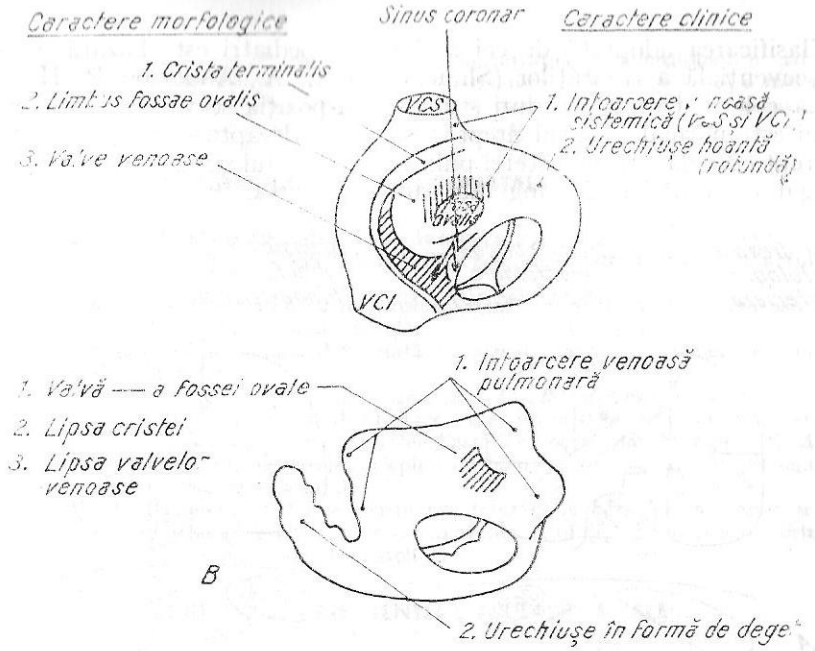


Fig. 3.70 — Caracterele morfologice și clinice ale atriilor (din punct de vedere morfologic).
A — atriul drept; B — atiul sting

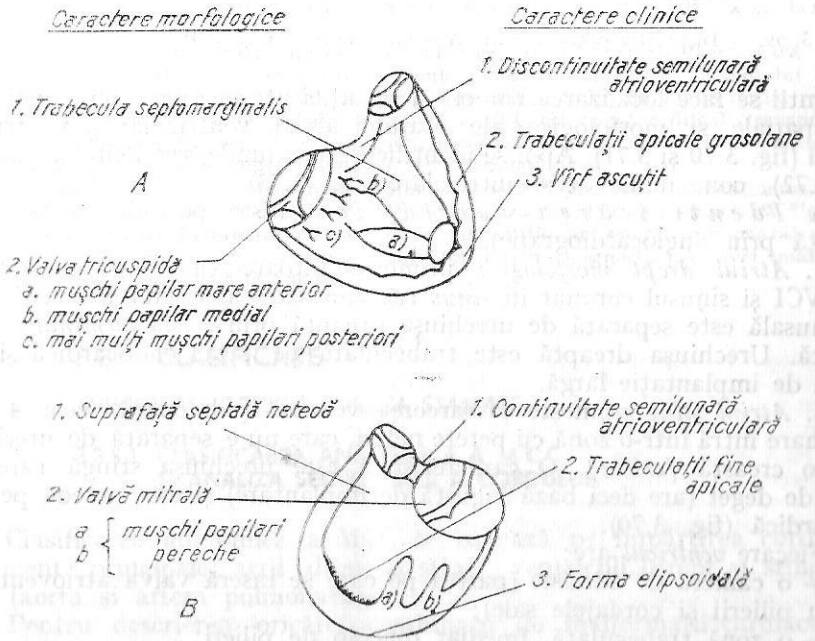


Fig. 3.71. — Caracterele morfologice și clinice ale ventriculilor (din punct de vedere morfologic).
A — ventriculul drept; B — ventriculul sting.

Situs cardiac	*situs solitus* *situs inversus* *situs ambiguus*
Conexiuni A-V	Conexiune concordantă Conexiune discordantă Conexiune ambiguă Ventricul cu dublă intrare (ventricul unic) Absența conexiunii A-V
Conexiuni ventriculo-arteriale	Conexiune concordantă Conexiune discordantă Ventricul cu dublă ieșire (ieșirea ambelor artere mari dintr-un ventricul) Cord cu ieșire unică (trunchi comun etc.).

Fig. 3.72. — Conexiuni posibile ale segmentelor cardiace.

Morfologie	*Conexiune*
2 ventriculi	Concordant Discordant Ambiguu
Cord univentricular	
Tip VS	cu dublă intrare
Tip VD	
Tip nedeterminat	absența conexiunii A-V

Fig. 3.73. — Morfologie ventriculară și conexiuni A—V.

Un cord este numit „biventricular", dacă are 2 ventriculi, chiar dacă unul din ei este hipoplazic.

Se dă numele de *cameră accesorie* unei cavități situate în masa ventriculară, care este lipsită de cameră de admisie. Ea poate comporta o zonă trabeculată și o cameră de evacuare: se cheamă în acest caz *cameră accesorie de evacuare*. Ea poate fi lipsită de cameră de evacuare; în acest caz se cheamă *pungă trabeculară*.

Un cord compus dintr-un ventricul complet și o cameră accesorie se cheamă *cord univentricular*, indiferent de tipul și modul conexiunii atrio-ventriculare.

3. *Ventriculul drept din punct de vedere morfologic* posedă un infundibul și conține valva tricuspidă. Deși mușchii papilari ai valvei tricuspide sînt variabili, de obicei există un singur mușchi papilar anterior, mai mulți mușchi papilari posteriori și un mușchi papilar medial (septal).

Valva tricuspidă e separată de valva pulmonară prin *crista supraventricularis* sau peretele posterior liber al infundibulului. Un strat proeminent de mușchi *(trabecul septomarginalis)* este prezent pe suprafața septală a ventriculului drept. Trabeculațiile ventriculului drept sînt grosolane (fig. 3.71).

4. *Ventriculul sting din punct de vedere morfologic* conține: o valvă cu 2 valvule (mitrale): posterioară — mica valvulă și anteroseptală — marea valvulă — cu perechea sa de mușchi papilari. Valva mitrală are o conti-

nuitate fibroasă cu valva aortică, în consecință nu există infundibul. Ventriculul stîng are trabeculații fine (fig. 3.71).

B) Planul analizei secvențiale are următoarea ordine: întîi se stabilește situația atrială; apoi se determină conexiunile A—V ca și modul de conexiune la nivel A—V (numărul și natura valvelor A—V); se identifică morfologia ventriculilor; se determină conexiunile ventriculo-arteriale și morfologia joncțiunii ventriculoatriale (exemplu: subaortic, subpulmonar, bilateral, infundibul absent); sînt apoi determinate relațiile spațiale ale camerelor cardiace și în fine eventualele anomalii asociate.

1. *Stabilirea situsului atrial.* Acesta poate fi *solitus, inversus* sau *ambiguus.*

În *situs solitus,* atriul drept e situat la dreapta și atriul stîng la stînga; în *situs inversus,* atriul drept la stînga și atriul stîng la dreapta (fig. 3.69).

Situs solitus (obișnuit) se definește prin:

— situația la dreapta a atriului drept (morfologic) a bronșiei principale drepte (mai scurtă și mai înclinată decît cea stîngă, cu o bronșie lobară superioară epiarterială și un plămîn trilobat) și a ficatului;

— situația la stînga a atriului stîng (morfologic, a bronșiei principale stîngi (mai lungă și mai orizontală decît cea dreaptă), cu o bronșie lobară superioară hipoarterială și un plămîn bilobat) și a splinei.

Situs inversus este situația în oglindă a celei precedente.

În *situs ambiguus* (fig. 3.74) nu este posibilă identificarea atriului drept față de atriul stîng pe criterii morfologice.

Se vorbește de dextro-isomerism cînd cele 2 atrii (drept și stîng) au morfologia atriului drept; situația coexistă cu asplenie.

Se vorbește de levo-isomerism cînd cele 2 atrii au morfologia atriului stîng; situația se însoțește cu polisplenie.

Dacă ficatul e în dreapta, se poate deduce că VCI și atriul drept sînt de asemenea la dreapta, ca și nodul sinusal și plămînul drept trilobat, deci, este un *situs solitus* (normal).

Dacă ficatul e în partea stîngă, atunci atriul morfologic drept și plămînul trilobat sînt de obicei la stînga și există *situs inversus* viscero-atrial (fig. 14). Concordanța topografiei viscerelor cu situsul atrial ușurează mult diagnosticul.

Cînd ficatul e central, există *situs ambiguus (incertus)* dar în cazuri dificile anatomia bronșică e un indicator mai bun pentru *situs ambiguus* (fig. 3.74).

2. *Stabilirea conexiunilor atrioventriculare* (fig. 3.75). Cînd atriul morfologic drept se leagă cu ventriculul morfologic drept și atriul stîng cu ventriculul stîng, există concordanță atrio-ventriculară, indiferent de pozițiile ventriculilor în torace.

Invers, cînd atriul morfologic drept se leagă cu ventriculul morfologic stîng și atriul stîng cu ventriculul drept, există discordanță atrio-ventriculară, indiferent de poziția ventriculilor în torace.

Pentru identificarea atriilor (drept și stîng) și a ventriculilor (drept și stîng) se vor folosi criteriile înfățișate înainte.

Cînd ambele valve atrio-ventriculare se deschid în aceeași cameră ventriculară, cînd o valvă atrio-ventriculară stă călare pe sept, încît mai mult decît 1/2 din ea se conectează cu același ventricul ca și cealaltă valvă atrio-ventriculară, sau în prezența de *situs*-uri *ambiguus,* termenii concordanță și discordanță nu pot fi utilizați. Cînd cele 2 valve atrio-ventriculare (sau una plus mai mult decît 1/2 dintr-o valvă călare) intră în aceeași cameră, legătura se cheamă *ventricul cu dublă intrare* (dreapta și stînga)

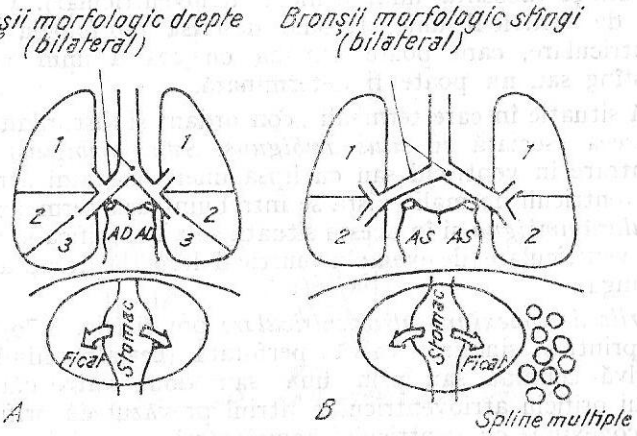


Fig. 3.74. — Dispoziția organelor in situs ambiguus de tip plămîn drept bilateral (A) și de tip plămîn stîng bilateral (B), de obicei cu polisplenie.

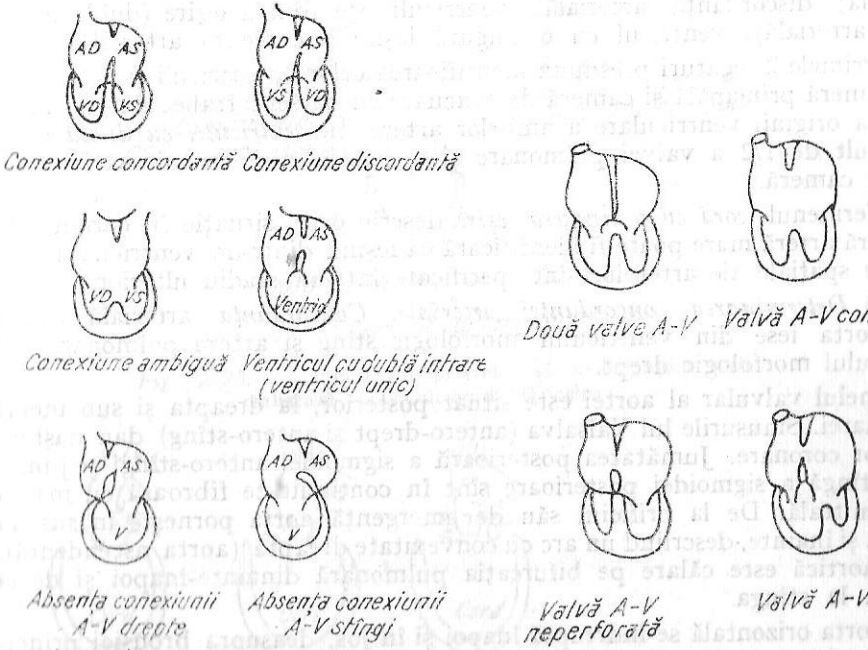


Fig. 3.75 — Tipuri posibile de conexiuni A—V.

Fig. 3.76. — Diferite moduri de conexiune A—V.

(cînd cele 2 atrii comunică cu același ventricul — unic — prin 2 orificii atrio-ventriculare sau printr-un orificiu atrio-ventricular comun). Apoi e necesar

să descriem morfologia acestui cord univentricular (ce poate fi de tip ventricul drept, tip ventricul stîng sau tip nedeterminat).

Se vede în fig. 3.75 și situația absenței conexiunii atrioventriculare drepte sau stîngi (absența unui orificiu atrioventricular). Cum și acestea sînt cazuri de ventricul unic, trebuie descrisă morfologia acestei singure camere ventriculare, care poate semăna cu cea a unui ventricul drept, ventricul stîng sau nu poate fi determinată.

O altă situație în care termenii „concordant și discordant" sînt neadecvați este aceea asociată cu *situs ambiguus*. *Situs ambiguus* poate coexista cu dublă intrare în ventricul sau cu lipsa unei conexiuni atrioventriculare; cînd ambii ventriculi normali există se întrebuințează termenul de *conexiune atrioventriculară ambiguă* și în aceste situații se va specifica și relația spațială a camerelor ventriculare (de exemplu ventricul drept la dreapta sau ventricul drept la stînga).

Modurile de conexiune atrioventriculare pot fi (fig. 3.76): prin 2 valve perforate, printr-o singură valvă perforată (cealaltă fiind neperforată), printr-o valvă comună sau prin una sau două valve călare. În caz de absența unui orificiu atrioventricular, atriul prevăzut cu orificiu permeabil, poate fi în conexiune cu ventriculul homolateral, cu ambii ventriculi sau cu ventriculul controlateral.

3. *Determinarea conexiunilor ventriculo-arteriale*. Sînt 4 moduri în care arterele mari pot fi conectate cu ventriculii: (fig. 3.77, 3.78, 3.79): concordanță arterială; discordanță arterială; ventriculi cu dublă ieșire (dublă emergență arterială); ventricul cu o singură ieșire (emergență arterială).

Primele 2 legături presupun identificarea celor 2 ventriculi și a septului (sau cameră principală și cameră de evacuare cu un sept trabecular) și identificarea originii ventriculare a ambelor artere. În *ventriculii cu dublă ieșire* mai mult de 1/2 a valvei pulmonare și a celei aortice trebuie să iasă din aceeași cameră.

Termenul, *cord cu o singură ieșire* descrie orice situație în care numai o singură arteră mare poate fi identificată ca ieșind dintr-un ventricul. Interrelațiile spațiale ale arterelor sînt specificate într-un stadiu ulterior.

a) *Determinarea concordanței arteriale. Concordanța* arterială există cînd aorta iese din ventriculul morfologic stîng și artera pulmonară din ventriculul morfologic drept.

Inelul valvular al aortei este situat posterior, la dreapta și sub inelul pulmonarei. Sinusurile lui Valsalva (antero-drept și antero-stîng) dau naștere arterelor coronare. Jumătatea posterioară a sigmoidei antero-stîngi și jumătatea stîngă a sigmoidei posterioare sînt în continuitate fibroasă cu marea valvă mitrală. De la orificiul său de emergență aorta pornește în sus, la dreapta și înainte, descriind un arc cu convexitate dreaptă (aorta ascendentă). Crosa aortică este călare pe bifurcația pulmonară dinainte-înapoi și de la dreapta la stînga.

Aorta orizontală se îndreaptă înapoi și în jos, deasupra bronșiei principale stîngi, pentru a se continua cu aorta descendentă.

Inelul pulmonarei este înainte, la stînga și deasupra inelului aortic.

b) *Discordanța* arterială (transpoziție) există cînd aorta iese din ventriculul morfologic drept și artera pulmonară din ventriculul stîng.

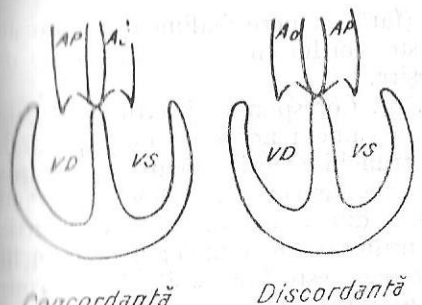


Fig. 3.77. — Conexiunile ventriculo-arteriale: concordanță și discordanță.

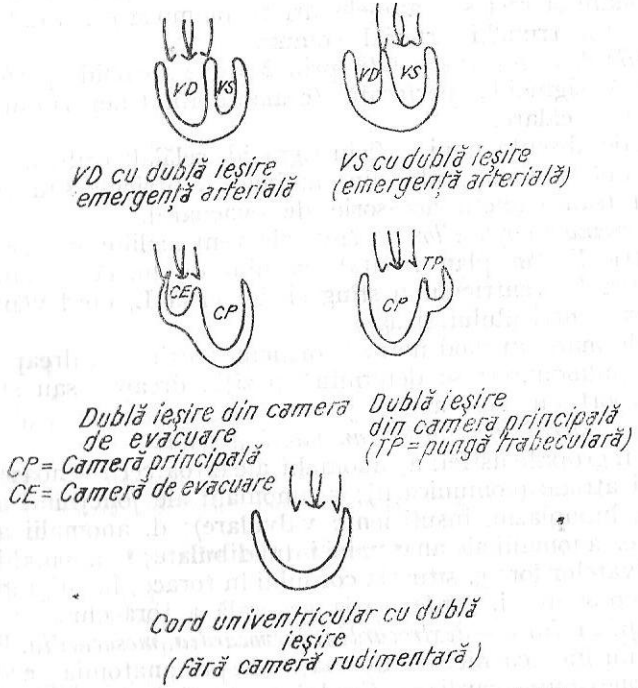
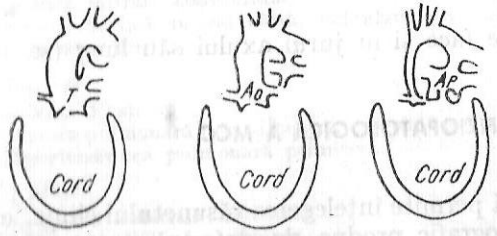


Fig. 3.78. — Combinațiile arterelor și ventriculilor care realizează ventriculi cu dublă ieșire.



a. Truncus arteriosus *b. Aortă cu atrezie pulmonară* *c. Trunchi pulmonar cu atrezie unică*

Fig. 3.79. — Combinațiile posibile ce produc cord cu ieșire unică.

Întrucît cordurile univentriculare (fără camere rudimentare) nu au sept, toate conexiunile arteriale în aceste corduri intră în categoriile de ventricul cu dublă ieşire sau cu unică ieşire.

Conexiune de tip dublă ieşire (fig. 3.78). Corespunde situaţiilor în care ambele artere ies din acelaşi ventricul (sau camera accesorie de evacuare).

Cord cu ieşire unică. Acest singur trunchi arterial poate fi: *truncus arteriosus*, aortă (cînd lipseşte orificiul pulmonarei), sau pulmonară (cînd lipseşte orificiul aortic) şi fiecare poate ieşi din ventriculul drept, ventriculul stîng sau în poziţie călare. Deci se utilizează terminologia de trunchi aortic singur sau trunchi pulmonar singur dacă este imposibil să determinăm originea ventriculară a celeilalte artere (atrezice).

Se aplică termenul de trunchi arterial comun *(truncus arteriosus)* cînd arterele coronare şi una sau ambele artere pulmonare ies din partea ascendentă a acestui trunchi arterial comun.

Modurile de conexiune pot fi: prin 2 valve sigmoide perforate, printr-o singură valvă sigmoidă perforată (cealaltă fiind neperforată), printr-una sau două valve călare.

În caz de absenţa unui orificiu sigmoid, celălalt orificiu se poate naşte din ventriculul homolateral, din ambele ventricule sau din ventriculul controlateral (sau camera accesorie de evacuare).

4. *Determinarea relaţiilor spaţiale* ale ventriculilor şi vaselor mari:

— ventriculii (în plan frontal, vorbim de buclă D, cînd ventriculul drept e la dreapta ventriculului stîng şi de buclă L, cînd ventriculul drept este la stînga ventriculului stîng);

— vasele mari (în mod normal, orificiul aortic e la dreapta, în spate şi sub orificiul pulmonarei; se determină poziţia dreaptă sau stîngă a crosei aortice în raport cu axul aero-digestiv).

5. *Consemnarea eventualelor anomalii asociate*

Ele pot fi grupate astfel: a. anomalii ale întoarcerii venoase; b. anomalii ale anatomiei atriale (comunicaţii); c. anomalii ale joncţiunii atrioventriculare (stenoza, hipoplazie, insuficienţe valvulare); d. anomalii ale anatomiei ventriculare; e. anomalii ale anatomiei infundibulare; f anomalii ale arcurilor aortice şi derivatelor lor; g. situaţia cordului în torace; h. originea şi distribuţia arterelor coronare; i. conformaţia generală a toracelui.

Malpoziţii cardiace — dextrocardia, laevocardia, mesocardia. Poziţia cordului în torace nu implică nici o informaţie despre anatomia cardiacă internă sau despre conexiunile cardiace. Cordul poate fi în hemitoracele drept, în cel stîng sau plasat central. Similar apexul cordului poate fi îndreptat spre stînga (laevocardie), dreapta (dextrocardie) sau poate fi neidentificabil (mesocardie).

Rotaţia cordului se poate face şi în jurul axului său lung (se traduce prin unele modificări ECG).

3.3.5.2. CLASIFICAREA FIZIOPATOLOGICĂ A MCC

Clasificarea fiziopatologică permite înţelegerea răsunetului clinic, electrocardiografic, radiologic şi echografic produs de defectul structural cardiac şi orientează asupra prognosticului. Mai mult chiar, explică de ce cardiopatii cu aceleaşi consecinţe hemodinamice au adeseori un aspect clinic asemănător şi necesită sancţiuni chirurgicale analoage, cu toate că defectele structurale sînt diferite. Acest lucru este mai evident la vîrstele mici, unde intervenţia chirurgicală este o urgenţă, de multe ori cu caracter paliativ.

După acest criteriu, cardiopatiile congenitale sînt clasificate astfel (tabelul 3.26).

Tabelul 3.26

Clasificarea fiziopatologică a MCC

I. *Cardiopatii cu shunt-uri stînga-dreapta prin defect septal:*

Comunicare interatrială izolată sau cu întoarcere venoasă pulmonară anormală parţială;
Canal atrio-ventricular comun;
Comunicare interventriculară;
Comunicare ventricul stîng-atriu drept;
Persistenţa canalului arterial;
Fistulă sau fereastră aorto-pulmonară;
Fistulă artera coronară-cavităţi drepte;
Naşterea anormală a coronarei stîngi din artera pulmonară;
Fistulă arterio-venoasă periferică.

II. *Cardiopatii cianogene*

a) *Obstacol drept şi comunicare anormală în amonte;*

Atrezie tricuspidiană;
Tetralogie Fallot şi atrezie pulmonară cu comunicare interventriculară;
Trilogie Fallot şi atrezie pulmonară orificială cu comunicare interatrială;
Maladia Ebstein;
Sindroame Eisenmenger (obstacol arteriolar şi defect septal);

b) *Cardiopatii cu malpoziţii arteriale;*

Transpoziţia marilor vase;
Ventricul drept cu dublă ieşire;
Ventricul stîng cu dublă ieşire;

c) *Cardiopatii cu amestecul celor două circulaţii;*

Întoarcerea venoasă pulmonară anormală totală în atriul drept;
Atriu unic;
Hipoplazia ventriculului stîng şi atrezie mitrală;
Ventricul unic;
Trunchi arterial comun;
Venă cavă anormal drenată în atriul stîng;
Fistulă arterio-venoasă pulmonară.

III. *Cardiopatii prin obstacol;*

a) *Stîng:*

Cord triatrial;
Stenoza mitrală congenitală;
Stenoza aortică subvalvulară, valvulară sau supravalvulară;
Coarctaţia aortei;

b) *Drept:*

Maladia Ebstein;
Stenoza pulmonară infundibulară, orificială sau a ramurilor arterei pulmonare;
Hipertensiunea pulmonară primitivă.

c) *Mixt:*

Hipoplazii arteriale multiple;
Sindromul Williams—Beuren.

Clasificarea este criticabilă deoarece în cursul evoluţiei apar adeseori perturbări hemodinamice care nu mai justifică locul cardiopatiei respective în clasificarea iniţială.

3.3.5.3. CLASIFICAREA CLINICĂ A MCC

Pornind de la un criteriu clinic ușor de apreciat, numeroși autori clasifică cardiopatiile congenitale în funcție de prezența sau absența cianozei.

Și această clasificare este criticabilă deoarece cianoza poate apare la multe dintre cardiopatiile necianogene în anumite circumstanțe nefavorabile ale evoluției lor (de exemplu hipertensiunea pulmonară).

Cu toate acestea, dată fiind ușurința abordării ei de către clinician, prezentăm mai jos sistematizarea principalelor cardiopatii congenitale, pornind de la acest criteriu clinic (tabelul 3.27).

Tabelul 3.27

Clasificarea clinică a MCC

I. *Cardiopatii congenitale cu cianoză (shunt* dreapta-stînga dominant):
Tetralogia Fallot;
Trilogia Fallot;
Trunchi arterial comun;
Transpoziția de mari vase;
Maladia Ebstein;
Atrezia tricuspidei;
Hipoplazia cordului stîng.

II. *Cardiopatii congenitale fără cianoza sau cu cianoza minoră (shunt* stînga-dreapta dominant):
Defectul septal interatrial;
Defectul septal ventricular;
Canalul atrio-ventricular;
Persistența canalului arterial;
Fereastra aorto-pulmonară;
Întoarcerea venoasă pulmonară anormală.

III. *Cardiopatii fără shunt-uri*:
Coarctația aortei;
Anomalii ale arcurilor aortice;
Anomalii de poziție ale cordului.

Această clasificare va fi utilizată în cele ce urmează.

3.3.6. CARDIOPATII CONGENITALE CU CIANOZĂ

MIRCEA MAIORESCU, MIRCEA STAMATE

3.3.6.1. CIANOZA

Cianoza este o colorație albăstruie a tegumentelor și mucoaselor care apare în situațiile în care cantitatea de hemoglobină redusă din sîngele capilar depășește 5 g%. Apariția cianozei este deseori primul semn care atrage atenția asupra unei afecțiuni cardio-vasculare. Este adevărat însă că fenomenul poate fi datorat și altor cauze (vezi și 2.11.2.3., pag. 297).

Patogenie. Colorația albastră a tegumentelor și mucoaselor se explică prin faptul că hemoglobina redusă are în spectrul luminos două benzi de absorbție — în galben și verde — reflectînd mai multe radiații în zona albăstruie, indigo, violet și roșu.

Cantitatea de hemoglobină redusă din sîngele capilar depinde de: cantitatea de hemoglobină redusă din sîngele arterial; cantitatea totală de hemoglobină din sînge; viteza de circulație a sîngelui prin capilare; ritmul de utilizare a oxigenului din țesuturi.

Depășirea nivelului critic de 5 g% hemoglobină redusă poate fi consecința următoarelor mecanisme:

— defect de hematoză a sîngelui venos la nivelul plămînului prin tulburări de ventilație, difuziune, perfuzie, scurtcircuite funcționale sau anatomice veno-arteriale;

— amestec sangvin la nivelul cordului prin *shunt* dreapta-stînga sau *shunt* bidirecțional, condiții realizate la cardiopatiile congenitale cianogene și potențial cianogene;

— consum sporit de oxigen la nivelul țesuturilor ca urmare a încetinirii vitezei de circulație sau a unor tulburări vasomotorii (insuficiență cardiacă, colaps);

— formarea unor cantități mari de hemoglobine anormale (methemoglobină, sulfhemoglobină).

Se disting două tipuri principale de cianoză:

— cianoză centrală (arterială), în care saturația deficitară a sîngelui arterial este consecința unei insuficiente arterializări a sîngelui la nivelul plămînului sau a amestecului sangvin veno-arterial;

— cianoza periferică, capilară sau venoasă, rezultată din desaturarea accentuată a sîngelui capilar, în condițiile în care sîngele arterial este normal saturat.

Aspecte clinice și biologice. *Coloratia tegumentelor și mucoaselor.* Culoarea cianotică este în general albastră, cu nuanțe de la cenușiu la violaceu purpuriu, uneori foarte intensă, pînă la aparența de negru, după intensitatea procesului care generează fenomenul. Colorația nu este perfect uniformă, fiind mai accentuată la extremități și proeminențe osoase (care reprezintă sectoarele „terminale" ale circulației), precum și la mucoasele vizibile (buze, limbă etc.), care au o rețea vasculară bogată și sînt acoperite de un epiteliu mai subțire și mai transparent. La exercitarea unei presiuni cu degetul sau cu o lamă de sticlă culoarea tegumentelor pălește în parte, dar revine la intensitatea inițială după încetarea presiunii.

Cianoza diferențială, relativ rar observată la copil, este de obicei sugestivă pentru un anumit diagnostic lezional. Astfel, cianoza localizată la nivelul membrelor inferioare este întîlnită în anumite coarctații de aortă cu canal arterial substrictural; cianoza localizată la nivelul membrelor superioare și la față este constatată în transpozițiile de mari vase asociate cu coarctație de aortă și canal substrictural; cianoza localizată la membrele inferioare și membrul superior stîng este observată în coarctația preductală cu arteră subclaviculară stîngă substricturală.

Aspectul general al sugarului cianozat este adeseori florid, cu dezvoltare mult timp normală. După cîțiva ani de evoluție, în absența unui tratament etiologic adecvat, apare hipotrofie staturo-ponderală mai mult sau mai puțin marcată, uneori adevărat nanism cardiac.

Morfologia se modifică progresiv, consecutiv hipoxiei cronice. Apar bose frontale proeminente, conjunctivele sînt injectate prin proliferarea anselor capilare, iar anumite sectoare tisulare sînt sediul unor hipertrofii reacționale (gingivită hipertrofică, hipocratism digital).

II 967

Tulburările funcționale sînt frecvent notate, dar de importanță variabilă. Apariția lor este de asemenea secundară hipoxiei și constau în: cefalee, somnolență, lentoarea ideației, tahipnee. O manifestare funcțională particulară cardiopatiilor congenitale cianogene, îndeosebi tetralogiei Fallot o reprezintă *squatting*-ul sau poziția ghemuită.

Modificări biologice. Diagnosticul cianozei este în esență clinic. În situații discutabile este indispensabilă măsurarea saturației în oxigen sau presiunea parțială în oxigen (PaO_2) din sîngele arterial (sau din sîngele capilar la nivelul lobulului urechii). Această determinare este mai ușoară decît dozajul hemoglobinei reduse din „sîngele capilar mijlociu", care teoretic, ar fi singurul în măsură să afirme cianoza.

Cianoza apare cînd desaturarea sîngelui arterial este sub 80% sau PaO_2 este inferioară cifrei de 40 mmHg. Afirmația este valabilă numai cînd numărul de hematii este normal sau crescut. În caz de anemie, cianoza poate lipsi, deoarece conținutul de hemoglobină redusă devine inferior cifrei de 5 g%.

Hipoxia cronică antrenează poliglobulie, în mare proporțională cu intensitatea cianozei. În cianozele severe se constată frecvent și îndeosebi la sugar, microcitoză și hipocromie, în ciuda poliglobuliei care atinge cifre impresionante. Această hipocromie este întreținută de carența de fier, frecvent observată la vîrstele mici.

Dacă diagnosticul de cianoză centrală nu este cert, testul la hiperoxie poate constitui un argument: inhalarea timp de 20 minute de oxigen 100% nu crește semnificativ saturația sau presiunea parțială a oxigenului din sîngele arterial.

Complicații. *Starea de rău hipoxică.* Sub acest termen este desemnat accidentul critic și pasager apărut în evoluția cardiopatiilor cianogene prost tolerate, manifestat prin obnubilare pasageră, hipotonie brutală cu obnubilare și plafonarea privirii, pierderea completă a conștienței, convulsii, accentuarea marcată a cianozei, tahicardie extremă. De obicei regresiunea este completă și fără sechele, dar în unele cazuri pot surveni sincope, accidente cerebrovasculare redutabile sau chiar moarte subită, care subliniază semnificația prognostică peiorativă a acestei manifestări.

Accidente cerebro-vasculare. Survin în aproximativ 2% din totalitatea cardiopatiilor cianogene (de obicei tetralogie Fallot, transpoziție de mari vase), în general precoce (înaintea vîrstei de 5 ani în 60—70% din cazuri), consecutiv trombozelor arteriale și venoase, precipitate de asocierea hipoxiei și poliglobuliei.

Apariția lor este favorizată de deshidratare, febră, explorările endocavitare, dezechilibrele metabolice (acidoză, hipoglicemie), malformațiile vasculare cerebrale, dar într-o proporție semnificativă de cazuri, cauza declanșantă nu este evidențiabilă.

Instalarea este brutală prin hemiplegie (de obicei dreaptă) sau afectare bilaterală, sau prin semne ce traduc suferința globală a trunchiului cerebral.

Electroencefalograma, scintigrafia și îndeosebi tomodensitometria permit localizarea accidentului cerebro-vascular.

Evoluția este uneori regresivă pînă la recuperare totală, mai ales dacă tratamentul este instituit precoce, dar la 2/3 din cazuri persistă sechele

motorii și psihice mai mult sau mai puțin grave (hemiplegie spastică, comițialitate, retard mental). Mortalitatea este cuprinsă între 10 și 15%.

Pentru prevenirea apariției accidentelor cerebro-vasculare în cursul cardiopatiilor cianogene se cer a fi urmărite hematocritul și valoarea hemoglobinei. Riscul este foarte mare la valori peste 70% ale hematocritului și saturație în oxigen a hemoglobinei (SaO_2) inferioară cifrei de 65%. Hipocromia hematiilor majorează acest risc prin accentuarea hipoxiei.

Abcesul cerebral este o complicație redutabilă a cardiopatiilor cianogene (mortalitate cuprinsă între 25—35% din cazuri), care survine cu precădere la copilul mare (de obicei între 8 și 12 ani).

În patogenia lui intervin alterarea prealabilă a creierului (prin hipoxie cronică, stază vasculară, focare necrotice recidivante) și bacteriemia realizată prin penetrarea venoasă a germenilor din focare infecțioase periferice și contaminarea sîngelui arterial de către acest sînge venos. Germenii obișnuit responsabili sînt streptococul, stafilococul, mai rar *haemophilus* sau alți piogeni.

Cardiopatia cauzală este de obicei tetralogia Fallot sau transpoziția de mari vase, dar abcesul cerebral poate fi observat și în evoluția atreziei tricuspidiene, maladiei Ebstein, fistulelor arterio-venoase.

Diagnosticul este sugerat de apariția febrei, concomitent cu alterarea severă a stării generale și a comportamentului, de prezența semnelor de hipertensiune intracraniană (cefalee, obnubilare, vărsături) și a semnelor de localizare (hemiplegie, diplopie, crize convulsive jacksoniene).

Trombozele arteriale sau venoase cu sedii diferite (mezenterice, renale, ale membrelor), *tulburări trofice* (ulcerații, întîrzieri ale cicatrizărilor, carii dentare, glosite), *guta* (la adolescent), *sindroamele nefrotice* consecutive trombozelor de venă renală, *glomerulonefritele prelungite* (pseudoglomerulonefrite membranoproliferative în cadrul cardiopatiilor cianogene, ameliorate de corecția chirurgicală a bolii cardiace), sînt complicații mai rar observate în cursul bolilor cardiace cianogene.

Tratament. Reparația chirurgicală completă (atunci cînd este posibil) este singurul tratament eficace al cianozei din cardiopatiile congenitale. În cursul evoluției unei cardiopatii cianogene este însă uneori necesară intervenția altor tratamente, medicale sau chirurgicale.

a) *Tratamentul stării de rău hipoxice*, adevărată urgență medicală, presupune:

— administrarea suplimentară de oxigen umidificat sub izoletă sau cu presiune pozitivă continuă (izoletă Hood),

— diazepam 0,5—1 mg,

— propranolol i.v. foarte lent, în doză de 1 mg, indiferent de vîrstă,

— luarea în considerare a intervenției chirurgicale corective sau paliative dacă accidentul are tendință la repetare.

b) *Crearea unui shunt stînga-dreapta vicariant.* Cura chirurgicală a malformației cianogene, cît mai precoce și de la început completă este atitudinea cea mai logică. Cînd corecția completă nu poate fi realizată, se recurge la intervenții paliative.

Prima utilizare a fost anastomoza Taussig-Blalock (anastomoză terminolaterală între artera subclaviculară și ramura omologă a arterei pulmonare). Se realizează astfel ameliorarea fluxului sangvin pulmonar și diminuarea hipoxiei. Pornind de la același principiu s-au propus și alte tipuri de intervenții paliative: operația Potts, Waterston, bretea aorto-pulmonară, anasto-

moza cavopulmonară. Se folosesc și alte tipuri de intervenții paliative având la bază principii diferite: atrioseptotomia Rashkind și Blalock-Hanlon la transpoziția de mari vase și anastomoza cavo-pulmonară în atrezia tricuspidiană sau în ventriculul unic cu stenoză pulmonară.

Mai recent s-au propus conservarea *shunt*-ului stînga-dreapta vicariant reprezentat de canalul arterial la nou-născutul cu anumite tipuri de cardiopatii cianogene prin perfuzia de prostaglandină E. Indicația principală a acestui tip de tratament o constituie atrezia pulmonară cu sept interventricular intact în care, folosind doze de 0,1 micrograme/kg/minut, se realizează ameliorări semnificative ale SaO_2. Rostul acestui tratament este de a depăși momentele dificile din primele zile de viață, ceea ce va permite explorarea endocavitară și intervenția chirurgicală ulterioară.

c. *Tratamentul poliglobuliei.* Dacă hematocritul depășește 70—75 % accidentele legate de poliglobulie devin frecvente. În astfel de situații se recurge fie la sîngerări repetate de cîte 15 ml/kg, înlocuind cantitatea de sînge pierdută cu plasmă sau cu soluții macromoleculare, sau se frînează eritropoeza prin chimioterapie (Pilobroman sau Vercyt, 1 mg/kg/zi) sub controlul numărului de hematii și trombocite. Se va avea în vedere completarea nevoilor de fier, deoarece sîngerările repetate agravează sideropenia.

Anticoagulantele (heparina sau antivitamine K) vor fi restrictiv utilizate, doar în cardiopatiile cianogene inoperabile cu accidente tromboembolice în antecedente.

3.3.6.2. TETRALOGIA FALLOT

Tetralogia Fallot asociază următoarele anomalii anatomice:
— defect septal interventricular,
— stenoza căii de evacuare a ventriculului drept,
— dextropoziția aortei (aortă călare),
— hipertrofie ventriculară dreaptă (fig. 3.80).

Din cele 4 elemente menționate, esențiale pentru realizarea cardiopatiei cianogene sînt comunicarea interventriculară și stenoza căii de evacuare a ventriculului drept; dextropoziția aortei este inconstantă și puțin importantă, iar hipertrofia ventriculară dreaptă este secundară stenozei pulmonare.

Tetralogia Fallot este o cardiopatie congenitală frecventă (10% din totalitatea cardiopatiilor congenitale), cea mai frecventă dintre malformațiile cardiace cianogene. Frecvența ei relativă variază însă cu vîrsta: 30—35% din totalitatea cardiopatiilor cianogene la sugar, 75% din totalitatea cardiopatiilor cianogene după vîrsta de 2 ani, diferențe explicate de existența unui număr important de anomalii structurale cardiace grave, cu evoluție rapid nefavorabilă.

● *Embriologie.* Malformația rezultă din dezvoltarea defectuoasă a infundibulului pulmonar și din deplasarea antero-stîngă a septului infundibular, responsabile pentru stenoza pulmonară, comunicarea interventriculară (defect de aliniere) și pentru dextropoziția aortei.

● *Anatomie patologică.* Calea de evacuare a ventriculului drept (infundibul, valvă, inel valvular, trunchi și ramuri ale arterei pulmonare) este stenozată pe întinderi variabile.

Stenoza infundibulară este cea mai frecventă. Poate fi localizată, în diafragm, sau extinsă la tot infundibulul, transformîndu-l într-un canal strîmt și sinuos. Stenoza valvulară se asociază frecvent stenozei infundibulare. Trunchiul și ramurile arterei pulmonare sînt adeseori hipoplazice, iar în unele cazuri se notează și o asimetrie în vascularizația celor doi plămîni.

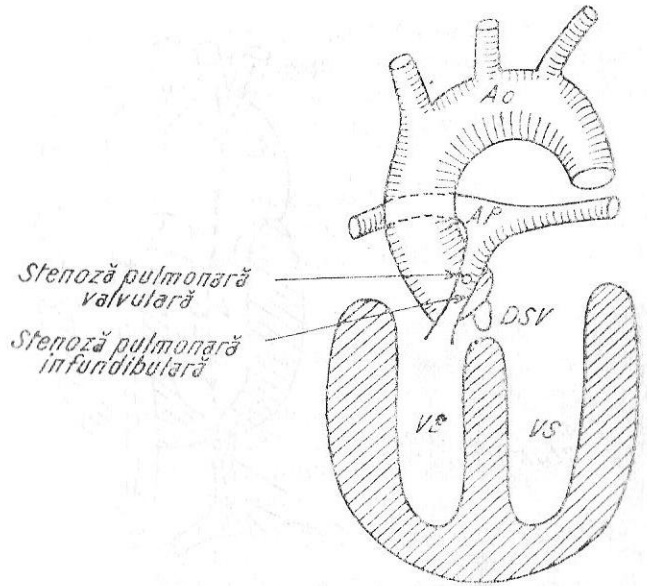


Fig. 3.80. — Schema anomaliilor anatomice caracteristice tetralogiei Fallot (după Guérin F. și Dard S.).

Ao — aorta; AP — artera pulmonară; DSV — defect septal ventricular; VD — ventricul drept; VS — ventricul stîng.

Comunicarea interventriculară este de obicei sus și anterior situată, sub valvele aortice, în zona septului membranos. Talia defectului este aproape întotdeauna mare, apropiată de dimensiunile orificiului aortic.

Dextropoziția aortei poate fi minimă sau foarte marcată, în funcție de gravitatea stenozei pulmonare și talia comunicării interventriculare. În formele severe de tetralogie Fallot dextropoziția este atît de importantă încît orificiul aortic pare a fi situat în mare parte în ventriculul drept (aortă călare).

Hipertrofia ventriculară dreaptă, secundară stenozei pulmonare, interesează masa musculară ventriculară și pilierii, și în timp poate agrava stenoza musculară infundibulară.

Malformațiile cardiovasculare asociate sînt frecvente. Cele mai importante sînt anomaliile arcului aortic, defectul septal interatrial de tip foramen ovale, întoarcere venoasă pulmonară anormală.

● *Fiziopatologie.* Factorii determinanți în fiziopatologia tetralogiei Fallot sînt stenoza pulmonară și defectul septal ventricular (fig 3.81).

Modificarea hemodinamică esențială este reprezentată de creșterea marcată a presiunilor din ventriculul drept, produsă de obstrucția pulmonară. Comunicarea interventriculară largă face ca presiunile din cei doi ventriculi să se egalizeze. Dacă rezistența la ejecția ventriculului drept (reprezentată

de stenoza căii pulmonare) este superioară rezistenței sistemice, *shunt*-ul prin comunicarea interventriculară se face de la dreapta la stînga, cu cianoză consecutivă. Diminuarea debitului pulmonar și amplitudinea *shunt*-ului dreapta-stînga depind de importanța stenozei pulmonare și de nivelul rezistențelor sistemice. Gradul stenozei este susceptibil să varieze de la un moment

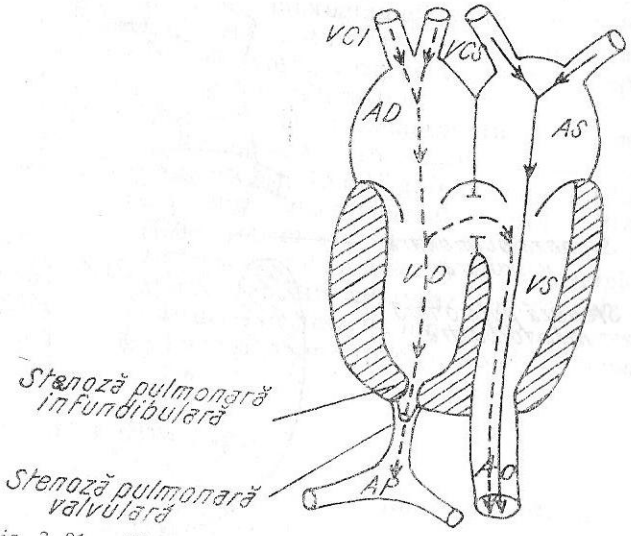


Fig. 3. 81. — Modificări hemodinamice în tetralogia Fallot.
VCS — vena cavă superioară; VCI — vena cavă inferioară; AD — atriul drept; AS — atriul stîng; VD — ventriculul drept; VS — ventriculul stîng; AP — artera pulmonară; Ao — aorta.

la altul, în special la sugar, din cauza caracterului muscular al stenozei, ceea ce explică accesele de cianoză și accidentele hipoxice. În formele severe de tetralogie Fallot, debitul de sînge care traversează circulația pulmonară scade pînă la 1/3 sau 1/4 din debitul sistemic, cu hipoxie marcată consecutivă.

Hipoxia este la originea cianozei și a semnelor ei clinice și biologice de însoțire.

● *Manifestări clinice.* Cianoza, indispensabilă pentru diagnosticul de tetralogie Fallot variază ca precocitate de apariție și ca intensitate de la un bolnav la altul și chiar la același bolnav în diferite momente ale zilei. În formele severe de boală, cianoza este notată de la naștere sau din primele săptămîni de viață. În formele de gravitate medie, apariția ei este mai tardivă, adeseori după vîrsta de 1 an — 1 an și 6 luni. O dată cu creșterea, cianoza se accentuează, în raport cu majorarea nevoilor de oxigen și accentuarea stenozei pulmonare.

Cianozei i se asociază în mod obișnuit hipocratismul digital, stările de rău hipoxic și poziția ghemuită *(squatting)*.

Hipocratismul digital este secundar hipoxiei cronice a patului unghial. Pentru apariția și dispariția lui (după corectarea chirurgicală a cardiopatiei congenitale) sînt necesare mai multe luni.

În formele cu stenoză strînsă a arterei pulmonare, spontan sau cu ocazia unor eforturi (supt, plîns, joc etc.) apar stări de rău hipoxic. De gravitate variabilă, de la simpla exagerare a cianozei în timpul țipetelor sau eforturilor, pînă la pierderi ale conștienței mai lungi sau mai scurte, spațiate sau subintrante, se corectează sub administrarea de oxigen, alcalinizare și betablocante. Apariția lor constituie o indicație imperativă de tratament chirurgical.

Poziția ghemuită după eforturi fizice *(squatting)* apare după vîrsta de 1 an. Echivalentul *squatting*-ului la sugar este poziția genu-pectorală. Rostul acestor poziții este de a diminua întoarcerea venoasă sistemică și de a crește rezistența arterială sistemică, care concură la reducerea *shunt*-ului dreapta-stînga.

Dispneea, de obicei cu polipnee, este cel de al 2-lea element important al tabloului clinic. De intensitate variabilă de la un bolnav la altul, apare la eforturi minime în formele severe, compatibilă cu o viață practic normală în cazurile moderate.

Tulburările de creștere, îndeosebi staturale, sînt frecvent notate dar de importanță variabilă.

La auscultație se percepe un suflu sistolic ejecțional cu intensitatea cuprinsă între gradul 3—5/6, cu maximum de intensitate în spațiul 3 intercostal stîng, însoțit de freamăt în 50% din cazuri. În formele severe de tetralogie Fallot, suflul are o intensitate mai mică sau chiar poate lipsi, îndeosebi în timpul acceselor de cianoză. Zgomotul II este bine perceptibil pe marginea stîngă a sternului, dar fonocardiograma arată că componenta pulmonară este slabă, iar ceea ce se percepe cu urechea este doar componenta aortică particular de intensă.

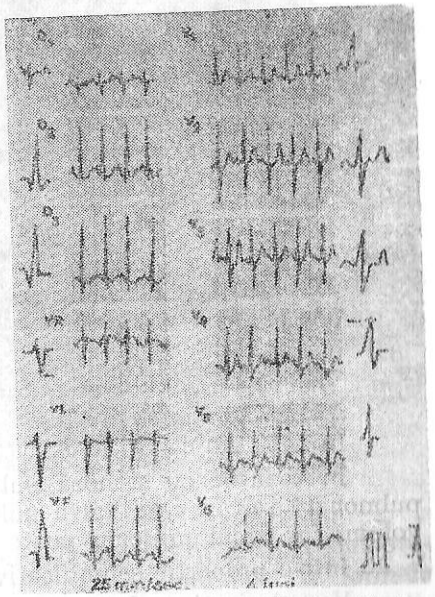


Fig. 3.82. — Tetralogie Fallot. Electrocardiograma unui sugar de 4 luni. Deviere la dreapta a axei electrice (+ 100°), hipertrofie ventriculară dreaptă de tip sistolic (R exclusiv în V_1, unde S profunde de la V_2 la V_6, T pozitiv în V_1). P amplu și ascuțit în D_2 (HAD).

● *Electrocardiograma* (fig. 3.82) arată devierea către dreapta a axei electrice a inimii (+ 110° — + 120°), hipertrofie ventriculară dreaptă de tip sistolic, caracterizată prin aspect qR sau R exclusiv în V_1, unde S profunde de la V_2 la V_6 și T pozitiv în V_1. Frecvent se asociază unde P ample și ascuțite în D_2, caracteristice pentru hipertrofia atrială dreaptă.

● *Examen radiologic* Silueta cardiacă este variabilă, în general de dimensiuni normale.

Aspectul caracteristic al siluetei cardiace, prezent însă doar în 1/4 din cazuri este cordul „în sabot", definit de următoarele elemente particulare:

— concavitatea arcului mijlociu,

— ascensionarea vîrfului cordului deasupra diafragmei,
— artere pulmonare subțiri la nivelul hilurilor,
— hipertransparență pulmonară (fig. 3.83).

Proiecția OAS evidențiază în astfel de cazuri o zonă clară sub crosa aortei, cunoscută sub denumirea de „fereastră aorto-pulmonară" (fig. 3.84).

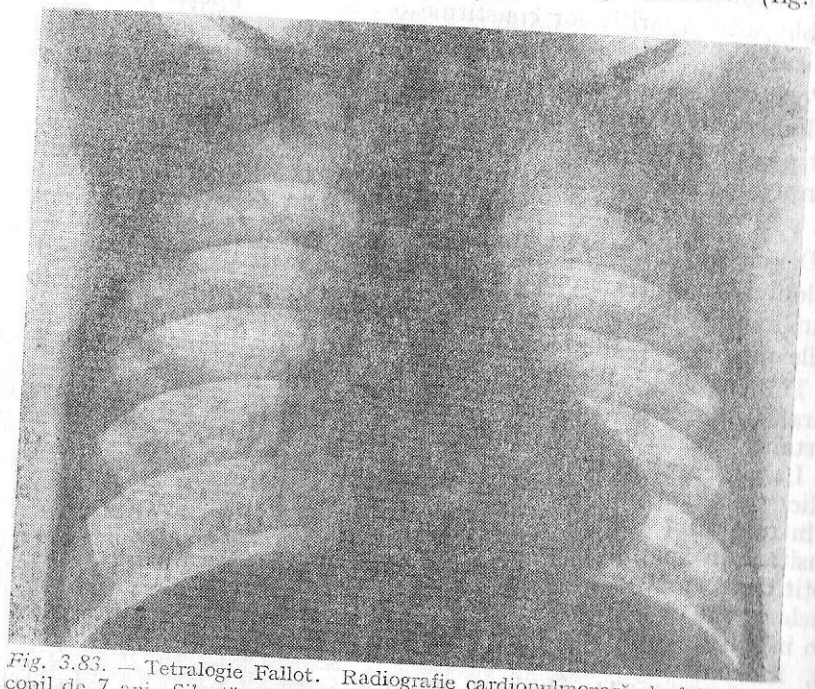


Fig. 3.83. — Tetralogie Fallot. Radiografie cardiopulmonară de față la un copil de 7 ani. Siluetă cardiacă de dimensiuni normale, concavitatea arcului mijlociu, ascensionarea vîrfului inimii, hipertransparența pulmonară.

În 25% din cazuri, crosa aortei este situată la dreapta traheei.

În cazurile cu stenoză pulmonară infundibulară marcată, cu atrezie pulmonară sau în care valva pulmonară este absentă, cordul este mărit de volum, iar arcul mijlociu poate fi bombat.

Într-o proporție semnificativă de cazuri, silueta cardiacă este normală.

Vascularizația pulmonară este în mod obișnuit scăzută.

• *Echocardiografia.* Diagnosticul echocardiografic de tetralogie Fallot se bazează pe evidențierea dextropoziției aortei, manifestată prin discontinuitatea peretelui aortic anterior cu septul interventricular (fig. 3.85). De asemenea, în această malformație poate fi evidențiată hipertrofia septală, dilatarea ventriculului drept, îngustarea canalului de ejecție al ventriculului drept și lărgirea originii aortei.

• *Cateterismul și angiocardiografia* sînt decisive pentru diagnostic și pentru tactica operatorie care va fi adoptată.

Cateterismul permite măsurarea presiunilor, evidențierea traiectelor anormale și a *shunt*-ului dreapta-stînga.

Curba presiunilor este similară în cele două cavități ventriculare și comportă o ascensiune rapidă, vîrf protosistolic, platou de ejecție și coborîre rapidă în protodiastolă.

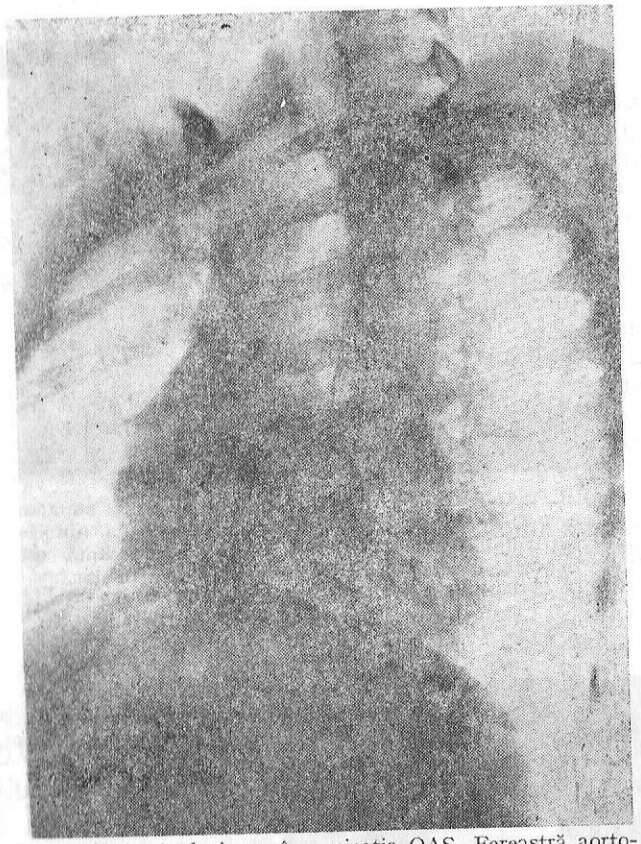


Fig. 3.84. — Același caz în proiecția OAS. Fereastră aorto-pulmonară.

Presiunile sistolice în cei doi ventriculi și în aortă sînt identice, iar presiunea în artera pulmonară este scăzută sub valorile normale. În formele severe de tetralogie Fallot, pătrunderea sondei în artera pulmonară se realizează cu dificultate și este prost tolerată de bolnav din cauza obstruării aproape complete a stenozei și a diminuării marcate a debitului pulmonar.

Trecerea sondei din ventriculul drept în ventriculul stîng se realizează cu ușurință, atestîndu-se astfel comunicarea interventriculară, iar în continuare sonda poate fi avansată în aortă, evidențiindu-se dextropoziția.

Oximetria cavităților drepte prezintă puțin interes diagnostic. Măsurarea saturației aortice sau arteriale periferice arată scăderea oxihemoglobinei sub 95%, ajungînd pînă la 50% sau chiar sub această cifră în formele severe.

Angiografia selectivă ventriculară dreaptă aduce precizări anatomice esențiale asupra căii de evacuare a ventriculului drept. Se evidențiază gradul și lungimea stenozei infundibulare, talia inelului pulmonar în raport cu inelul aortic, importanța stenozei valvulare eventual asociate, talia trunchiului

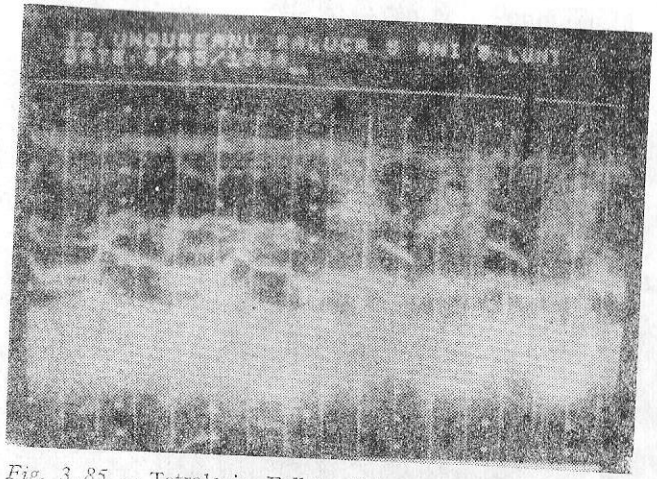


Fig. 3. 85. — Tetralogie Fallot. Echocardiografie standard la un copil de 5 ani 5 luni. Hipertrofia peretelui anterior al ventriculului drept. Cavitatea ventriculară dreaptă este dilatată. Aorta încalecă septul interventricular.



Fig. 3. 86. — Tetralogie Fallot. Angiografie selectivă dreaptă la un copil de 4 ani

bifurcației arterei pulmonare, hipoplazice uneori (Guerin F.). Pe ventriculografia dreaptă se evidențiază concomitent și comunicarea interventriculară cu diametru apropiat de cel al aortei și cu sediu obișnuit în porțiunea membranoasă a septului (fig. 3.86).

Tetralogia Fallot cu comunicare interventriculară restrictivă. În această formă rară de tetralogie Fallot, talia mică a comunicării interventriculare reduce semnificativ debitul *shunt*-ului dreapta-stînga, iar presiunile din ventriculul drept depășesc presiunile din ventriculul stîng.

Suflul sistolic cu sediul maxim în spațiul 3 intercostal stîng este intens, electrocardiograma arată hipertrofie ventriculară severă de tip baraj, iar radiografia cardio-pulmonară constată cardiomegalie prin afectarea cavităților drepte. Trănșarea diagnosticului este făcută de cateterism și angiografia ventriculară dreaptă care evidențiază creșterea marcată a presiunilor în ventriculul drept și trecerea dificilă a produsului de contrast în ventriculul stîng prin comunicarea interventriculară de dimensiuni reduse.

Tetralogia Fallot cu atrezie pulmonară (pseudotrunchi arterial comun). Este o formă relativ rară de tetralogie Fallot, în care calea de evacuare a ventriculului drept este atrezică pe o întindere mai mică sau mai mare. În 80% din cazuri, există un canal arterial vicariant. În funcție de întinderea atreziei, se descriu 4 tipuri anatomice (Sommerville J.) a căror cunoaștere este importantă pentru alegerea tacticii chirurgicale adecvate:

- tipul I — atrezia orificiului pulmonar cu trunchi și ramuri pulmonare normale,
- tipul II — atrezia orificiului și trunchiului arterei pulmonare, cu ramuri normale sau hipoplazice, confluente sau nu,
- tipul III — atrezia orificiului, triunchiului arterei pulmonare și a unei ramuri pulmonare,
- tipul IV — atrezia orificiului, trunchiului arterei pulmonare și a ramurilor pulmonare.

Tabloul clinic este asemănător formei obișnuite de tetralogie Fallot, cu anumite particularități:

— suflul sistolic ejecțional din spațiul 3 intercostal stîng este înlocuit cu suflul continuu subclavicular stîng determinat de prezența canalului arterial, sau cu sediu dorsal în caz de circulație sistemică de supleere,

— silueta cardiacă „în sabot" este constantă, cîmpurile pulmonare sînt hipertransparente, iar în 40% din cazuri aorta este situată în dreapta traheei,

— imposibilitatea cateterizării arterei pulmonare pornind din ventriculul drept,

— absența opacifierii trunchiului pulmonar, sau a uneia din arterele pulmonare la angiografia selectivă ventriculară dreaptă.

Evoluția este nefavorabilă în majoritatea cazurilor din primele săptămîni sau luni de viață și doar în rare cazuri, la care există o circulație colaterală suficientă, este posibilă supraviețuirea pînă la vîrsta de 20—30 ani.

Forma sugarului. Diagnosticul de tetralogie Fallot la sugar este relativ ușor: cianoză precoce instalată, intensificată de eforturi fizice (supt, țipete, plîns), frecvente stări de rău hipoxic, dezvoltare ponderală puțin perturbată, absența semnelor clinice de insuficiență cardiacă, suflu sistolic ejecțional pulmonar fără freamăt asociat, silueta cardiacă de dimensiuni normale, cu arc mijlociu stîng concav și transparență pulmonară crescută pe radiografia cardio-pulmonară, hipertrofie ventriculară dreaptă evidențiată electrocardiografic.

Angiografia este esențială pentru alegerea între o anastomoză paliativă și reparația completă.

Forme ale adolescentului și adultului tînăr. Cuprinde cazurile de tetralogie Fallot neglijate, la care reparația completă nu a fost efectuată pînă la această vîrstă.

Circulația de suplecre de origine sistemică se dezvoltă cu vîrsta și vascularizează o parte din ce în ce mai mare din cîmpurile pulmonare. Ca atare, deși cianoza se menține intensă, stările de rău hipoxic dispar. Pe radiografia cardio-pulmonară, incizurile costale și imaginile vasculare areolate intraparenchimatoase traduc importanța circulației sistemice.

Indicația operatorie se menține și în aceste cazuri, dar complicațiile secundare poliglobuliei și anomaliilor de coagulare sînt mai frecvente și mai grave (tromboze, hemoragii).

3.3.6.2.2. Evoluție și complicații

Evoluția tetralogiei Fallot este severă și în absența tratamentului bolnavii mor cu ocazia unei stări de rău hipoxic înaintea vîrstei de 10 ani, sau consecutiv unei tromboze vasculare cerebrale, înaintea vîrstei de 20 de ani (Dupuis, Cl.).

Evoluția descrisă poate fi scurtată de unele complicații, dintre care sînt de menționat: abcesul cerebral, trombozele vasculare cerebrale, endocardita bacteriană.

Abcesul cerebral poate fi suspectat la orice copil cu tetralogie Fallot (sau altă cardiopatie cianogenă) care prezintă febră, vărsături, cefalee, tulburări de comportament, convulsii, tulburări motorii sau senzoriale, edem papilar la examenul fundului de ochi și semne de focar pe electroencefalogramă. Confirmarea o aduce tomografia axială computerizată sau arteriografia. Tratamentul antibiotic energic poate fi eficace în faza inițială de encefalită presupurativă, dar cel mai adesea este necesară intervenția neurochirurgicală. Dacă diagnosticul este făcut în timp util, cu tratamentul menționat se obțin vindecări pînă la 75% din cazuri.

Diagnosticul de *tromboză cerebrală* va fi evocat la apariția unei hemiplegii sau a altor semne neurologice de focar. Accidentul vascular este precipitat de hipoxia tisulară și de poliglobulia accentuată. Este deci esențială administrarea de fier ori de cîte ori hematocritul scade sub 65% și cînd pe frotiu se notează hipocromie, precum și corectarea promptă a deshidratărilor, infecției și acidozei.

Trombozele pulmonare survin mult mai rar și în general la vîrste mai mari. Apariția lor contribuie la accentuarea cianozei și la reducerea debitului pulmonar.

Endocardita bacteriană este o complicație redutabilă și relativ frecventă (33% din cardiopatiile complicate cu endocardită bacteriană, după Jonson B.S.). Existența unei anastomoze paliative favorizează apariția endocarditei. Diagnosticul precoce și tratamentul energic realizează în mod obișnuit vindecarea.

3.3.6.2.3. Tratament

a) *Tratament medical.* Este justificat în formele severe de tetralogie Fallot cu desaturație arterială periferică importantă.

Starea de rău hipoxic beneficiază de administrarea i.v. de propranolol 1 mg diluat în 5 ml glucoză 5%, diazepam 0,5—1 mg, bicarbonat de sodiu 1 mEq/kg, oxigen. Pentru prevenirea recăderilor se administrează propranolol *per os* 3—5 mg/kg, pînă la intervenția chirurgicală.

Prescripția de fier este indicată în formele prost tolerate de tetralogie Fallot în care hematocritul scade sub 65%.

Prevenirea endocarditei infecțioase impune tratamentul antibiotic energic al oricărui episod infecțios.

b) *Tratament chirurgical.* Momentul intervenției se hotărăște în funcție de toleranța cardiopatiei.

Înainte de vîrsta de 2 ani majoritatea chirurgilor preferă realizarea uneia dintre operațiile paliative. Principiul este același: anastomoza unei artere sistemice cu o arteră pulmonară, în scopul ameliorării perfuziei pulmonare. Procedeele sînt numeroase: anastomoza Blalock-Taussig între artera subclavie stîngă și artera pulmonară stîngă (fig. 3.87), anastomoza Potts între aorta descendentă și artera pulmonară stîngă, anastomoza Waterston între aorta ascendentă și artera pulmonară dreaptă, anastomoza cavo-pulmonară între vena cavă superioară și artera pulmonară dreaptă. Procedeul se alege în funcție de vîrstă și de forma anatomică de tetralogie Fallot, dar în general se preferă anastomoza Blalock-Taussig.

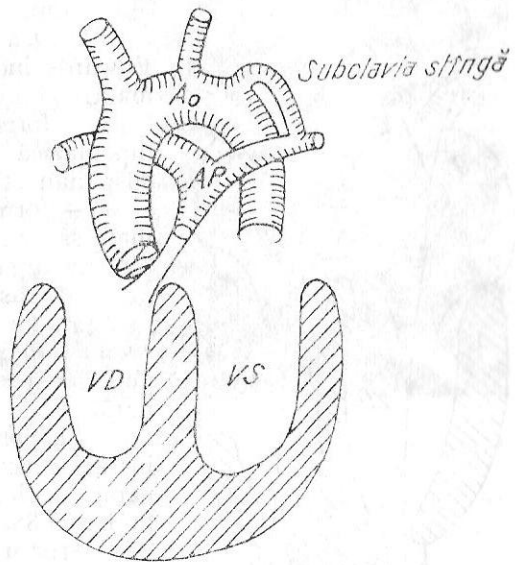


Fig. 3.87. — Schema anastomozei Blalock-Taussig. Artera subclavie stîngă, secționată la 3—4 cm de origine este anastomozată termino-lateral cu artera pulmonară stîngă.

Repararea completă a cardiopatiei se realizează sub circulație extracorporeală, de preferință sub hipotermie moderată și presupune închiderea defectului septal ventricular și înlăturarea obstacolului infundibulo-pulmonar. Rezultatele în timp ale reparației complete sînt în ansamblu favorabile, persistînd însă, în mod obișnuit un grad de insuficiență pulmonară, moderată cardiomegalie și tulburări de conducere intraventriculară (bloc de ramură dreaptă).

3.3.6.3. STENOZA PULMONARĂ CU SEPT INTERVENTRICULAR INTACT (Trilogia Fallot)

Stenoza pulmonară cu sept interventricular intact, denumită și trilogia Fallot reprezintă aproximativ 5% din cardiopatiile congenitale depistate în primul an de viață.

Leziuni anatomice. *Stenoza pulmonară* este întotdeauna valvulară, „în jiglear", care lasă permeabil un orificiu mic, cu diametrul

de 1—2 mm, median sau ușor excentric. Valvele sînt îngroșate, fibrocartilaginoase. Într-o proporție semnificativă de cazuri, orificiul pulmonarei este imperforat, atrezic.

Arborele arterial pulmonar este normal sau discret hipoplazic, iar trunchiul arterei pulmonare este moderat dilatat.

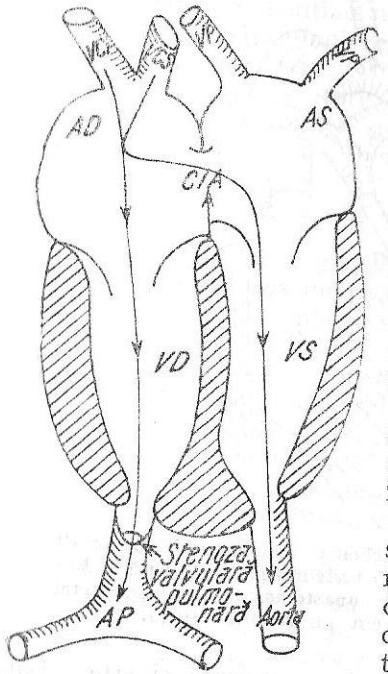


Fig. 3.88. — Fiziopatologia trilogie Fallot.

După *morfologia și volumul ventriculului drept*, Greenvald și Edwards individualidează două tipuri de anomalii:

— forme cu cavitatea ventriculară dreaptă hipoplazică și fibroelastozică, cu orificiu tricuspidian stenozat, hipoplazic și malformat.

— forme cu cavitate ventriculară normală sau chiar dilatată, cu insuficiență tricuspidiană organică sau funcțională.

Se asociază frecvent *comunicare interatrială de tip ostium secundum* și uneori un canal arterial permeabil, în special în formele cu atrezie pulmonară.

Fiziopatologie. Perturbările circulatorii intracardiace generate de anomaliile anatomice caracteristice trilogiei Fallot sînt prezentate în fig. 3.88.

Studiu clinic. În stenoza pulmonară strînsă fără atrezie, manifestările clinice apar mai mult sau mai puțin precoce, de obicei după perioada neonatală. Cianoza apare după cîteva săptămîni sau luni de viață și se accentuează progresiv. Se asociază stări de rău hipoxic inopinate sau generate de eforturi minime (supt, plîns, efort de defecație), dispnee cu polipnee. Semnele clinice de insuficiență cardiacă se observă în jumătate din cazuri și îmbracă aspectul de insuficiență cardiacă dreaptă cu hepatomegalie, turgescența jugularelor și, mai rar, edeme periferice. Starea de nutriție a acestor copii este de obicei bună.

La auscultație, se percepe un suflu sistolic ejecțional, de intensitate variabilă (gr. 2—4/6) la focarul pulmonarei, iar componenta pulmonară a zgomotului II este abolită.

Radiografia cardio-pulmonară aduce elemente fundamentale pentru diagnostic: cardiomegalie cu indice cardio-toracic cuprins între 0,60—0,70, arc mijlociu stîng bombat, artere pulmonare subțiri, vascularizație pulmonară săracă (fig. 3.89).

Electrocardiograma evidențiază semne de hipertrofie atrială dreaptă și devierea la dreapta a axei electrice a inimii. Aspectul în derivațiile precordiale depinde de talia ventriculului drept: unde R ample în precordialele drepte dacă ventriculul drept este dilatat, sau doar moderat hipoplazic; semne de hipertrofie ventriculară stîngă în hipoplaziile extreme ale ventriculului drept.

Ecbocardiografia permite aprecierea taliei ventriculului drept și anomaliile eventuale ale valvei tricuspide.

Cateterismul cardiac confirmă diagnosticul. Sonda se angajează în ventriculul drept, dar nu poate trece în artera pulmonară în caz de atrezie,

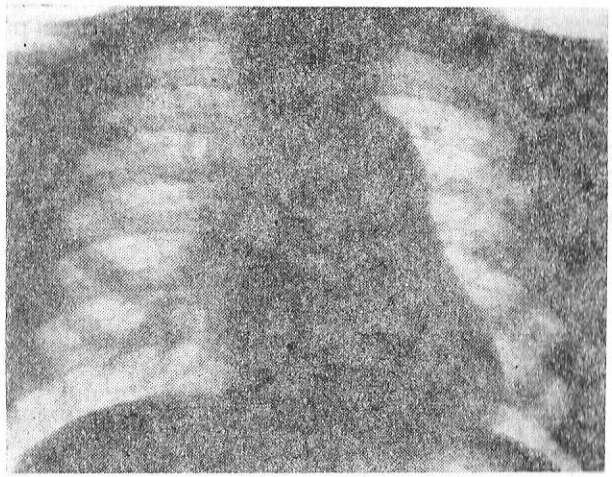


Fig. 3.89. — Trilogie Fallot. Radiografie cardio-pulmonară de față la un copil de 3 ani și 9 luni. Moderată cardiomegalie (indice cardio-toracic 0,60). Arc mijlociu stîng bombat (dilatare poststenotică a arterei pulmonare). Vascularizație pulmonară săracă.

sau trece cu dificultate și cu risc pentru bolnav în caz de stenoză strînsă. Cavitățile stîngi sînt ușor de abordat prin comunicarea interatrială.

Angiografia ventriculară dreaptă permite: precizarea stenozei sau atreziei valvulare pulmonare, aprecierea taliei cavității ventriculare drepte și vizualizarea insuficienței tricuspidiene.

Evoluția spontană este extrem de gravă cu rare excepții; formele cu stenoză strînsă pot părea mai puțin grave la prima impresie, dar riscul permanent al unei stări de rău hipoxic, sau al insuficienței cardiace ireductibile impun explorarea hemodinamică a oricărui sugar suspectat de această malformație cardiacă în vederea corectării chirurgicale.

Tratamentul medical este limitat la tratamentul stărilor de rău hipoxic, la reducerea insuficienței cardiace, la restabilirea echilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic.

Tratamentul chirurgical este esențial. Pînă în 1972, intervenția consta în valvulotomie pe cord închis, introducînd foarfeca de valvulotomie prin vîrful ventriculului drept (intervenția lui Brock). După această dată, anumite echipe chirurgicale realizează comisurotomia pulmonară pe cord deschis sub oprire circulatorie.

Ambele tehnici chirurgicale sînt grevate de o mortalitate mare.

3.3.6.4. TRUNCHIUL ARTERIAL COMUN

Trunchiul arterial comun este o malformație cardiacă gravă și puțin frecventă (1—4% din totalitatea cardiopatiilor congenitale), în care un vas de calibru mare pornește dintr-o singură valvă semilunară comună, la nivelul bazei cordului și din care iau naștere direct arterele coronare, pulmonare și arterele sistemice.

Anatomie patologică. Se descriu 4 tipuri de trunchi arterial comun (Van Praagh):

— tipul I, caracterizat prin emergența arterelor pulmonare dintr-un trunchi pulmonar unic (fig. 3.90 a),

— tipul II, în care cele două artere pulmonare iau naștere direct din trunchiul arterial comun (fig. 3.90 b),

— tipul III, caracterizat prin prezența unei singure artere pulmonare, celălalt plămîn fiind irigat de o arteră bronșică sau de o arteră pulmonară aberantă care pornește din arcul aortic (fig. 3.90 c),

— tipul IV, este un tip I cu întreruperea aortei orizontale (fig. 3.90 d).

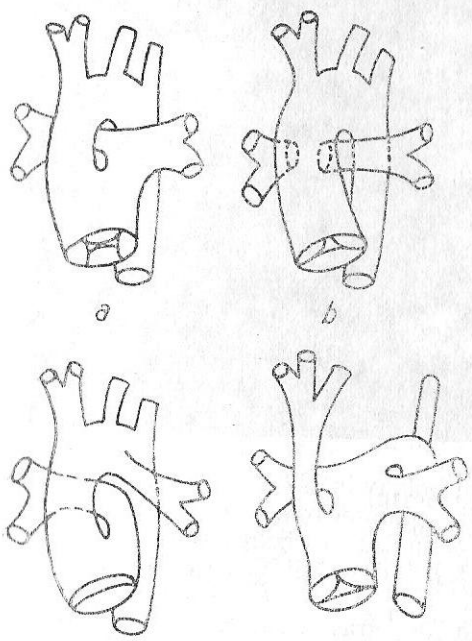


Fig. 3.90. — Tipuri anatomice de trunchi arterial comun.

Cele mai frecvente sînt tipurile I și II care realizează împreună aproximativ 90% din cazurile de trunchi arterial comun.

Defectul septal ventricular este o componentă obligatorie a trunchiului arterial comun, are dimensiuni variabile și este de obicei situat în porțiunea antero-superioară a septului interventricular, imediat dedesubtul valvei truncale.

Septul interatrial este rareori intact; cel mai frecvent se notează *foramen ovale* permeabil, mai rar alte tipuri de comunicări interatriale.

Valva truncală este de obicei situată deasupra celor doi ventriculi, încălecînd defectul septal ventricular. Uneori însă trunchiul arterial comun este dextrapus, emergînd predominant din ventriculul drept sau levopus, atunci cînd drenează cu precădere ventriculul stîng. Numărul cuspelor valvei truncale variază de la 2 la 6; orificiul este tricuspid în 2/3 din cazuri, quadricuspid în 1/4 din cazuri și bicuspid în 7—8% din cazuri. Cuspele sînt îngroșate, nodulare, polipoide.

Anomaliile coronariene (unul sau trei orificii cu localizări anormale, anomalii de distribuție ale arterelor) sînt frecvent notate (30—45% din cazuri), dar în mod obișnuit fără importanță funcțională.

Crosa aortică se derulează la stînga axului aero-digestiv în 2/3 din cazuri, la dreapta la restul de 1/3 din cazuri. În rare cazuri arcul aortic este hipoplazic sau chiar atrezic. Aorta toracică este în general unică și de calibru normal.

Originea variabilă a ramurilor pulmonare constituie baza clasificării anatomice a trunchiului arterial comun. Calibrul arterelor pulmonare este

în mod obișnuit normal. Rareori se observă o stenoză pulmonară proximală sau periferică, iar ramurile pulmonare sînt hipoplazice.

Embriologie. Septarea bulbului arterial duce la formarea trunchiurilor intrapericardice aortic și pulmonar. Septul spiralat bulbar rezultat din fuziunea crestelor bulbare se dezvoltă de sus în jos după o orientare particulară, astfel că fața stîngă a septului la nivelul sacului aortic devine anterioară la nivelul sigmoidelor arteriale. Se individualizează astfel aorta posterior și artera pulmonară anterior.

Porțiunea centrală a arcurilor aortice 6 se transformă în artere pulmonare. Porțiunea distală a arcului aortic drept regresează, iar porțiunea distală stîngă dă naștere canalului arterial. Septul bulbar se inseră la dreapta arcurilor 6 fuzionate și separă bifurcația pulmonară de aorta orizontală.

Absența totală a septării bulbului arterial determină apariția trunchiului unic, implantat deasupra masei ventriculare și a comunicării interventriculare persistente (tip II). Septarea parțială a porțiunii superioare a bulbului duce la apariția tipurilor I și III, în care există un grad de diviziune a trunchiului arterial limitat la porțiunea superioară a bulbului.

Fiziopatologie. Sîngele care pătrunde în trunchiul arterial comun, singura ieșire din inimă, este un amestec de sînge desaturat provenit din ventriculul drept și sînge oxigenat provenit din ventriculul stîng.

Debitul pulmonar este important, de obicei superior debitului sistemic atît timp cît rezistențele vasculare pulmonare sînt scăzute. Ca în orice *shunt* stînga-dreapta masiv, ventriculii se epuizează rapid și insuficiența cardiacă se instalează uneori ireductibil. Atît timp cît debitul pulmonar este important, saturația arterială sistemică este apropiată de normal, cianoza este discretă, dar din punct de vedere hemodinamic, cardiopatia este rău tolerată (fig. 3.91 a).

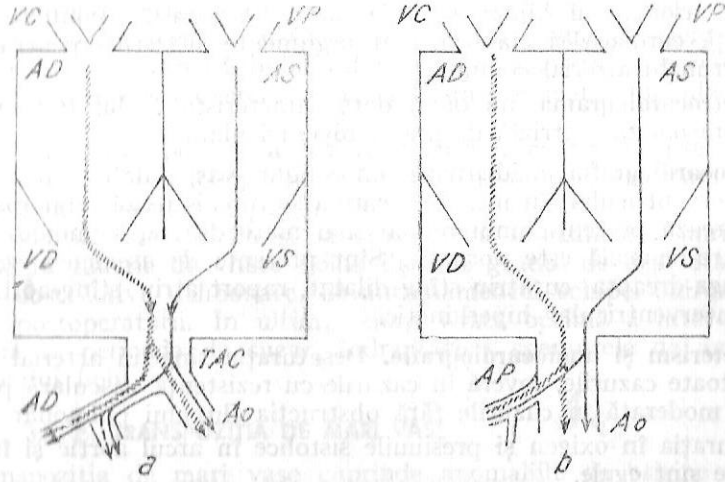


Fig. 3.91. — Modificări hemodinamice în trunchiul arterial comun.
a) Trunchi arterial comun cu artere pulmonare de calibru normal; *b*) Trunchi arterial comun cu artere pulmonare de calibru redus.

Pe măsură ce rezistențele pulmonare cresc, sau în formele de trunchi arterial comun cu stenoză sau hipoplazie pulmonară, debitul pulmonar scade (uneori sub debitul sistemic), desaturația arterială sistemică se accen-

tucează, cianoza devine francă, dar toleranța hemodinamică se ameliorează (fig. 3.91 b).

Manifestări clinice. Cardiopatia este descoperită precoce, de obicei înaintea vîrstei de 3 luni (92% din cazuri după Cl. Dupuis). Atrag atenția asupra ei semnele *shunt*-ului stînga-dreapta important: dispnee, tahipnee, transpirații profuze, dificultăți în alimentație, insuficiență cardiacă, hipotrofie ponderală.

La semnele *shunt*-ului stînga-dreapta descrise se asociază cianoză discretă sau moderată, în funcție de calibrul arterelor pulmonare sau de rezistența vasculară pulmonară. Prezența cianozei la o cardiopatie cu semne nete de *shunt* stînga-dreapta este un argument sugestiv pentru trunchiul arterial comun.

Auscultația relevă un suflu sistolic intens, latero-sternal stîng, cu maximum de intensitate în spațiul 3—4 intercostal, legat de comunicarea interventriculară sau de stenoza relativă a valvei truncale. Se asociază frecvent un suflu diastolic cu aceeași topografie, de insuficiență a valvei truncale, rulment diastolic apexian de hiperdebit, sau continuu în formele cu hipoplazie a arterelor pulmonare. Pulsul periferic este hiperpulsatil.

Examenul radiologic cardio-pulmonar evidențiază cardiomegalie moderată sau importantă. În cursul primului an de viață silueta cardiacă este adeseori ovoidă, amintind transpoziția de mari vase. Arcul mijlociu stîng este de obicei rectiliniu, rareori convex sau din contră concav realizînd aspectul „în sabot". Pedicului vascular este mai mult sau mai puțin lărgit, aorta este la dreapta traheei în 1/3 din cazuri, vascularizația pulmonară este crescută, iar ramurile pulmonare sînt dilatate. Frecvent artera pulmonară stîngă este mai sus situată decît cea dreaptă. Prezența unui arc aortic la dreapta traheei (evidențiat prin opacifierea esofagului cu o substanță radioopacă), asociat cu hipervascularizația pulmonară, în context clinic de insuficiență cardiacă și cianoză, sînt argumente sugestive pentru diagnosticul de trunchi arterial comun.

Electrocardiograma nu oferă date caracteristice. Mai frecvent se notează suprasolicitare atrială dreptă și biventriculară.

Echocardiografia evidențiază un singur vas, dilatat, care încalecă septul interventricular, în interiorul căruia se înregistrează numeroase ecouri care sugerează prezența unui număr mai mare de trei sigmoide. Continuitatea mitro-truncală este normală. Sînt prezente de asemenea semnele de *shunt* stînga-dreapta, cu atriu stîng dilatat, raport atriu stîng/aortă crescut și sept interventricular hiperkinetic.

Cateterism și angiocardiografie. Desaturația sîngelui arterial este prezentă în toate cazurile, severă în cazurile cu rezistență vasculară pulmonară crescută, moderată în cazurile fără obstrucția fluxului pulmonar.

Saturația în oxigen și presiunile sistolice în arcul aortic și în arterele pulmonare sînt egale.

Angiografiile selective efectuate la rădăcina trunchiului comun și în ventriculul stîng confirmă diagnosticul de trunchi arterial comun, evidențiază sediul emergenței arterelor pulmonare și talia lor, asocierea frecventă a insuficienței valvei truncale, sediul și talia comunicării interventriculare, dispoziția și talia crosei aortice.

Prognostic. *Evoluția spontană* a trunchiului arterial comun este rezervată. 40% din copii nu depășesc vîrsta de 1 lună, 80% din cazuri mor în primul an de viață. Cauza decesului este fie insuficiența cardiacă, fie o infecție bronhopulmonară.

Rarele cazuri care depășesc vîrsta de 1 an sînt fie protejate de stenoze sau hipoplazii ale arterelor pulmonare, fie forme care dezvoltă boală vasculară pulmonară obstructivă. Și în aceste cazuri, supraviețuirea este limitată la cîțiva ani, cauza obișnuită a decesului fiind evoluția inexorabilă a hipertensiunii arteriale pulmonare.

Tratamentul medical are drept scop ameliorarea puseelor de insuficiență cardiacă, prevenirea endocarditei bacteriene și a complicațiilor *shunt*-ului stînga-dreapta.

Tratamentul chirurgical, paliativ sau corectiv, trebuie aplicat în timp util tuturor formelor de trunchi arterial comun.

Chirurgia paliativă constă în protejarea patului vascular pulmonar prin cerclajul trunchiului pulmonar (cînd este posibil), sau al celor două artere pulmonare separat.

Corecția totală (Mc Goon și Rastelli) constă în:

— închiderea comunicării interventriculare astfel încît aorta să primească debitul ventriculului stîng;

— reconstituirea căii de ejecție a ventriculului drept prin inserarea unui tub valvulat (homografă aortică sau, preferabil, heterografă din dacron cu valve mecanice sau biologice inserate în conduct) cu rol de trunchi arterial pulmonar, între miocardul ventricular drept și arterele pulmonare.

Cu prețul unei mortalități crescute (peste 50% din cazuri) și a unor dificultăți la corecția definitivă, vîrstele mici (îndeosebi sugarul), beneficiază de intervenția paliativă. După vîrsta de 4—5 ani se preferă intervenția corectivă. De la această vîrstă, cutia toracică devine suficient de mare pentru a permite inserarea tubului valvulat fără ca acesta să se cudeze spontan sau prin compresia exercitată de stern în momentul închiderii sternotomiei.

Intervenția este posibilă numai la cazurile la care rezistențele vasculare pulmonare nu depășesc 60% din rezistențele sistemice, sau cînd saturația periferică în aer ambiant depășește 90%.

Intervenția este dificilă și laborioasă, cu mortalitate cuprinsă între 20 și 50% în funcție de vîrsta bolnavilor, de gradul de dezvoltare a bolii vasculare obstructive pulmonare, de antrenamentul echipei chirurgicale, de îngrijirile postoperatorii. În ultimul timp vîrsta optimă a intervenției s-a redus pînă la perioada de sugar, îndreptățind speranțele de ameliorare a prognosticului bolii.

3.3.6.5. TRANSPOZIȚIA DE MARI VASE

Transpoziția de mari vase cuprinde anomaliile de origine și poziție ale aortei și arterei pulmonare, a căror emergență nu se mai face din ventriculii corespunzători. Aorta, situată anterior de artera pulmonară ia naștere din ventriculul anatomic drept, iar artera pulmonară din ventriculul anatomic stîng.

Se descriu 2 tipuri principale de transpoziție de mari vase:

— transpoziția completă sau D — transpoziția (dextrotranspoziția) formă obișnuită a cardiopatiei, consecutivă unor conexiuni ventriculo-arte-

riale anormale, caracterizată prin dispoziție la dreapta a ventriculului drept din care ia naștere aorta situată anterior și la dreapta arterei pulmonare, care la rîndul ei își are originea în ventriculul stîng (fig. 3.92);

— transpoziția corectată sau L-transpoziția (levotranspoziția), consecutivă unor conexiuni ventriculo-arteriale și atrio-ventriculare anormale,

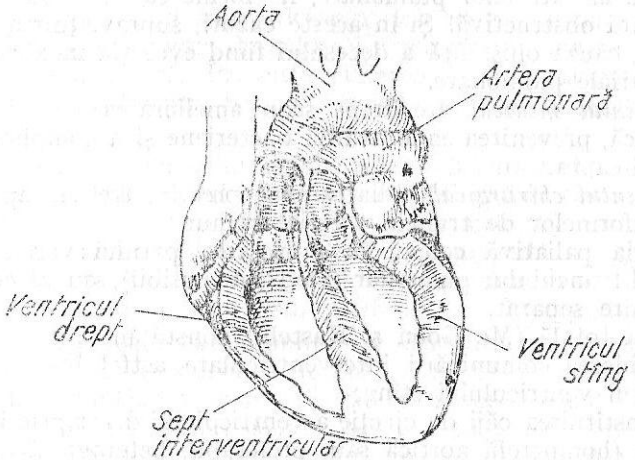


Fig. 3.92. — Transpoziția completă de mari vase (D-transpoziție). Aorta ia naștere din ventriculul drept, apoi se situează anterior și la dreapta arterei pulmonare, cu originea în ventriculul stîng (după Sokolow M. și Mc Ilroy M., 1979)

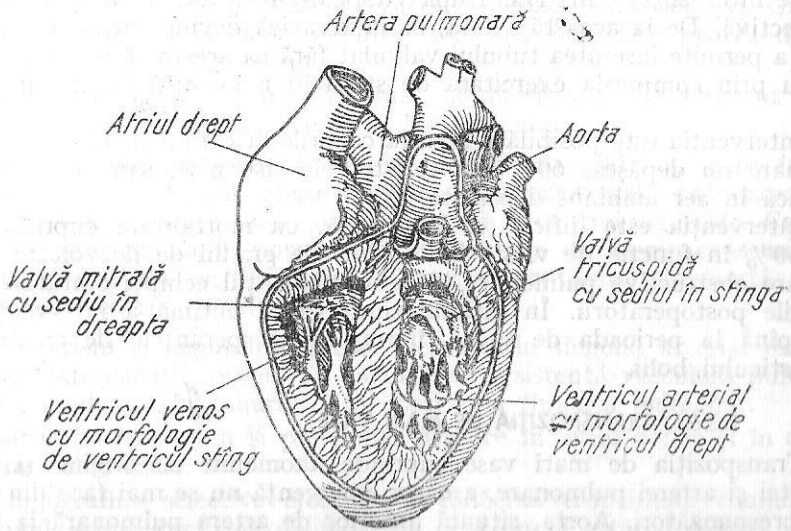


Fig. 3. 93. — Transpoziția corectată a marilor vase (L-transpoziție). Aorta este situată înaintea și la stînga arterei pulmonare, dar marile vase sînt conectate corespunzător funcțional la ventriculi (aorta la ventriculul arterial, artera pulmonară la ventriculul venos). Valvula atrioventriculară stîngă are 3 cuspide (tricuspidă), cea dreaptă are 2 cuspide (mitrală) (După Sokolow M. și Mc Ilroy M., 1979).

caracterizată prin dispoziția la stînga a ventriculului drept din care ia naștere aorta situată anterior și la stînga arterei pulmonare, și în care prezența inversiunii ventriculare concomitente, corectează funcțional transpoziția (fig. 3.93) (Vezi și 2.11.2.4.1., pag. 303).

3.3.6.5.1. Transpoziția completă de mari vase (D-transpoziția)

Este o cardiopatie cianogenă frecventă și deosebit de gravă observată cu precădere la copii de sex masculin, în primele 2 luni de viață (15—20% din totalitatea cardiopatiilor congenitale la această vîrstă). După vîrsta de 2 ani, frecvența ei scade semnificativ (sub 5% din totalitatea cardiopatiilor congenitale). Progresele realizate în reanimarea neonatală, în explorarea endocavitară la vîrste mici și îndeosebi în chirurgia paliativă sau corectivă a anomaliei, i-au schimbat semnificativ evoluția. De unde altădată mai mult de 90% din cazuri mureau înaintea vîrstei de 2 ani, cu un tratament medical și chirurgical corect, supraviețuiesc astăzi 70—80% din cazuri.

Embriologie. Împărțirea trunchiului arterial începe de la extremitatea cranială către cea caudală prin apariția pe pereții interiori a două cute endocardo-mezenchimale numite cutele aortico-pulmonare. Aceste cute se prelungesc și pe pereții canalului arterial pînă în apropierea septului interventricular. Rădăcina acestor cute are traiect helicoidal. Prin sudarea acestor cute se va forma septul aortico-pulmonar care desparte aorta de artera pulmonară. Septul are asptectul unei elice, ceea ce explică răsucirea arterei pulmonare în jurul trunchiului aortei, artera pulmonară pornind din ventriculul drept și aorta din cel stîng. Apariția transpoziției de mari vase este rezultatul creșterii rectilinii și nespiralate a septului aortico-pulmonar. În embriogeneza anomaliei poate fi luată în discuție și creșterea predominantă a conului subaortic, ceea ce face ca orificiul aortic să ajungă deasupra, înaintea și la dreapta orificiului pulmonarei.

Anatomie patologică. Transpoziția completă de mari vase (D-transpoziția) asociază următoarele elemente morfologice principale:

— emergența aortei din ventriculul drept, care comunică cu atriul drept prin valva tricuspidă;

— emergența arterei pulmonare din ventriculul stîng, care comunică cu atriul stîng prin valva mitrală;

— ventriculul drept situat în dreapta;

— aortă situată anterior, superior și la dreapta arterei pulmonare;

— cord situat normal în stînga cutiei toracice.

În afara acestor modificări morfologice principale, este posibilă asocierea altor anomalii intracardiace:

— comunicare interventriculară (30—35% din cazuri), situată în mod obișnuit în porțiunea infundibulară a septului, mai rar perimembranoasă sau musculară;

— stenoză pulmonară (10—15% din cazuri), de obicei infundibulară;

— persistență largă a canalului arterial;

— mai rar sînt coarctația aortei, ventriculul unic, canal atrio-ventricular;

Foramen ovale este aproape întotdeauna permeabil, dar dimensiunile și grosimea valvei sînt variabile. O veritabilă comunicare interatrială există în 10% din cazuri.

Fiziopatologie. În transpoziția completă de mari vase, circulația pulmonară și sistemică funcționează total independent. Sîngele desaturat ajunge prin cele două vene cave în atriul drept, apoi în ventriculul drept și de aici în circulația sistemică prin aortă. Sîngele oxigenat provenit din venele pulmonare ajunge în atriul stîng, apoi în ventriculul stîng, de unde este propulsat prin artera pulmonară din nou în circulația pulmonară.

Acest tip de circulație este incompatibil cu viața. Pentru supravețuire este obligatorie existența unor comunicări între circulația sistemică și pulmonară prin care să se realizeze amestecul sîngelui oxigenat cu cel neoxigenat. Comunicarea dintre cele două circulații poate fi reprezentată de un defect septal atrial sau ventricular, de canalul arterial, sau de toate trei la un loc. Volumul de sînge schimbat între cele două circulații hotărește toleranța cardiopatiei.

În formele izolate de transpoziție se asigură un minim de amestec între cele două circulații prin trecerea sîngelui oxigenat din atriul stîng în cel drept prin *foramen ovale* și a sîngelui neoxigenat din aortă în artera pulmonară prin canalul arterial (dacă există și dacă rezistențele pulmonare sînt joase), sau prin circulația colaterală bronșică (fig. 3.94). *Foramen ovale* și canalul arterial sînt structuri fetale cu tendință spontană la închidere. Debitul efectiv realizat în aceste forme este foarte redus, ceea ce explică semnele de intoleranță marcată cu hipoxie extremă, colaps și acidoză, instalate în primele zile de viață. Pentru depășirea acestui moment critic este obligatorie realizarea unei comunicări interatriale fie pe cale chirurgicală (intervenția Blalock-Hanlon), fie în cursul cateterismului cardiac (atrioseptotomia Rashkind).

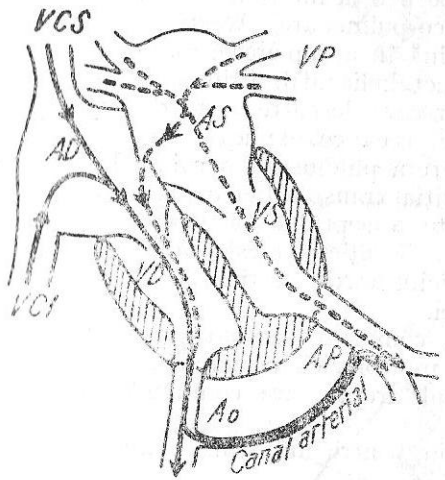


Fig. 3.94. — Circulația sîngelui în transpoziția de mari vase, forma izolată. Se asigură un minim de amestec sanguin între cele două circulații prin trecerea sîngelui oxigenat din atriul stîng în cel drept prin *foramen ovale* și a sîngelui neoxigenat prin canalul arterial din aortă în artera pulmonară.
VCS — vena cavă superioară; VCI — vena cavă inferioară; VP — vene pulmonare; AD — atriul drept; AS — atriul stîng; VD — ventricul drept; VS — ventricul stîng; Ao — aorta; AP — artera pulmonară.

În formele de transpoziție de mari vase asociate cu comunicare interventriculară se realizează un amestec suficient între cele două circulații. Toleranța clinică inițială este superioară, desaturarea arterială periferică mai puțin importantă (cianoză moderată), dar debitul crescut și sub presiune, ventricul drept-ventricul stîng determină hipertensiune pulmonară, suprasolicitare biventriculară și în perspectivă apropiată boală vasculară obstructivă pulmonară.

Formele de transpoziție de mari vase cu comunicare interventriculară și stenoză pulmonară au toleranță clinică în raport cu talia comunicării interventriculare și cu gradul stenozei pulmonare. În plus, aceste forme nu sînt amenințate de apariția bolii vasculare obstructive pulmonare.

Asocierea unui canal arterial este fără consecințe hemodinamice dacă talia canalului este mică. Dacă canalul este larg, asistolia sau apariția hipertensiunii arteriale pulmonare întunecă prognosticul.

Tablou clinic. Semnele clinice nu sînt specifice pentru afirmarea diagnosticului, dar sînt suficient de nete pentru a evoca această cardiopatie și de a o explora hemodinamic.

Cianoza este una dintre manifestările clinice principale. În absența ei se exclude transpoziția de mari vase. Apariția cianozei este precoce, în primele 48 de ore de viață în 90% din cazuri, întotdeauna în primele săptămîni. O dată instalată, cianoza este difuză, constantă, intensă și neinfluențată de administrarea de oxigen.

În formele grave de transpoziție, hipoxia antrenează precoce dispnee, stări de rău hipoxic, semne de suferință cerebrală. În absența tratamentului, starea copilului se agravează rapid, apar semne de insuficiență cardiacă, insuficiența respiratorie se accentuează, acidoza și hipoxia se agravează, starea neurologică se deteriorează și survine exitusul.

Examenul cardio-vascular este sărac. În 50% din cazuri, auscultația nu relevă modificări semnificative. Zgomotul II poate fi accentuat (orificiul aortic este situat imediat înapoia sternului), sau se percepe un mic suflu sistolic de ejecție. Prezența unei comunicări interventriculare largi sau a unei stenoze pulmonare strînse duce la apariția unui suflu sistolic intens. Pulsul la arterele mari este în general bine preceptibil (diminuat la femurale în formele de transpoziție asociate cu coarctație), iar tensiunea arterială este normală.

Examenul radiologic cardiopulmonar evidențiază unele modificări sugestive:

— pensarea pedicululuí vascular în proiecția postero-anterioară și lărgirea lui în proiecția oblică anterioară stîngă ca urmare a superpoziției antero-posterioară a aortei și arterei pulmonare (acest semn poate lipsi la sugarii cu timus mare sau la cazurile la care aorta depășește către stînga artera pulmonară);

— creșterea globală a volumul cardiac cu aspectul de „ou" culcat pe diafragmă;

— absența sau ștergerea arcului mijlociu stîng;

— vascularizație pulmonară normală sau crescută (fig. 3.95).

Electrocardiograma este puțin specifică. În mod obișnuit axa QRS este hiperdeviată la dreapta și sînt prezente semne de hipertrofie atrială dreaptă, ventriculară dreaptă sau biventriculară.

Echocardiografia. În D-transpoziție, valvele mitrale sînt ușor de localizat și au mișcări normale. Septul interventricular și cavitatea ventriculară stîngă sînt normale, iar ventriculul drept este dilatat și cu pereții îngroșați. Cu transductorul plasat în spațiul 3-4 intrecostal stîng, aorta și artera pulmonară sînt înregistrate simultan din cauza paralelismului traiectului lor (fig. 3.96 și 3.97). Studiul timpilor sistolici evidențiază deschiderea tardivă și închiderea precoce a valvei anterioare(aortice) în comparație cu valva posterioară (pulmonară).

Cateterism și angiografie. Explorarea se realizează pe calea venei safene, abordată pe cale percutană sau prin denudare. Cînd cardiopatia este prost tolerată, explorarea hemodinamică este necesară încă din perioada neo-

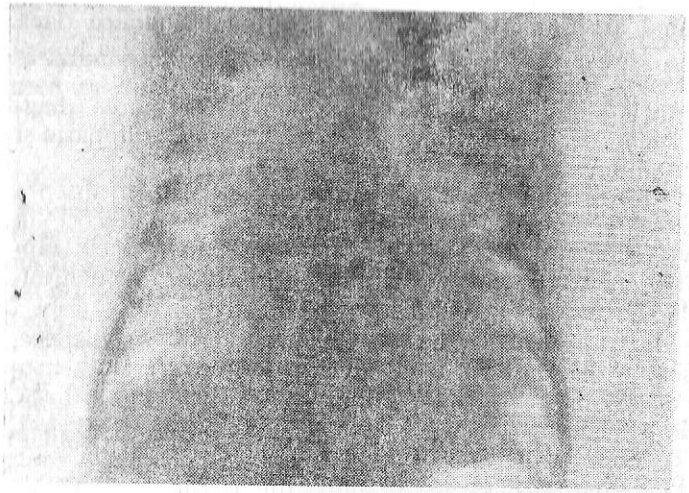


Fig. 3.95. — Transpoziție completă de mari vase. Radiografie cardio-pulmonară de față. Nou-născut de sex masculin în vîrstă de 17 zile. Hipervascularizație pulmonară de tip arterial, arc mijlocin șters, pedicul arterial strîmtat, cord ovoid.

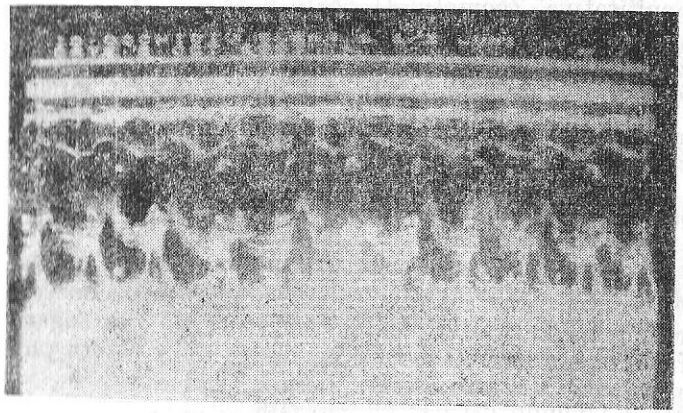


Fig. 3.96. — Transpoziție completă de mari vase. Electrocardiografie standard la un sugar de 6 săptămîni. Hipertrofia peretelui anterior al ventriculului drept. Dilatarea importantă a căvității ventriculare drepte

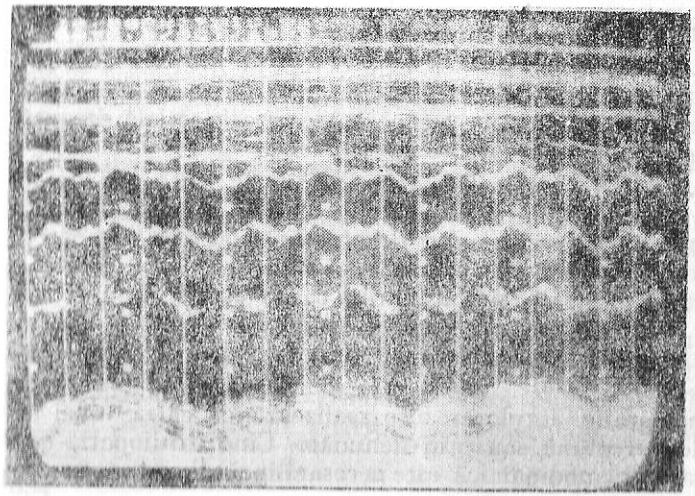


Fig. 3.97. — Același caz de mai sus. Plasarea transductorului în spațiul 3 intercostal stîng evidențiază concomitent aorta și artera pulmonară din cauza paralelismului traiectului celor două vase.

natală. Cum de multe ori starea copilului este critică, investigarea va fi realizată numai după corectarea acidozei și sub ventilație asistată.

Primul timp constă în măsurarea presiunilor și a saturației în oxigen în cele 4 cavități cardiace și în injectarea substanței de contrast în ventriculul drept. Dacă presiunea în atriul stîng este superioară celei din ventriculul drept, desaturarea în cordul drept este foarte marcată, iar substanța de contrast opacifiază aorta anterior în proiecția de profil, diagnosticul de transpoziție este sigur.

Cel de al doilea timp constă în ameliorarea amestecului de sînge între cele două circulații prin atrioseptotomie Rashkind. Pentru aceasta, se înlocuiește sonda de cateterism cu o sondă cu balonet care este propulsată pînă în atriul stîng. Se verifică plasarea corectă a sondei prin umplerea balonetului cu o substanță de contrast pînă atinge un diametru de 10—15 mm. Sonda este retrasă brusc din atriul stîng în atriul drept. Se realizează astfel ruperea valvei care acoperă *foramen ovale* (fig. 3.98). Imediat după atrioseptotomie starea clinică și biologică a copilului se ameliorează semnificativ.

Dacă toleranța cardiopatiei este mai bună, investigarea hemodinamică poate fi amînată cîteva luni. Examenul endocavitar va fi repetat și la cazurile care au beneficiat de atrioseptotomie Rashkind în perioada neonatală.

Presiunile vor fi măsurate în fiecare cavitate, în aortă și în artera pulmonară. Caracteristică transpoziției de mari vase este similitudinea presiunii sistolice ventriculare drepte cu cea din aortă. În plus, dacă presiunea sistolică ventriculară stîngă este joasă, aceeași ca în artera pulmonară, se exclude stenoza pulmonară sau comunicarea interventriculară.

Oximetria evidențiază nivelul și importanța *shunt*-urilor și permite calcularea rezistențelor vasculare pulmonare și sistemice.

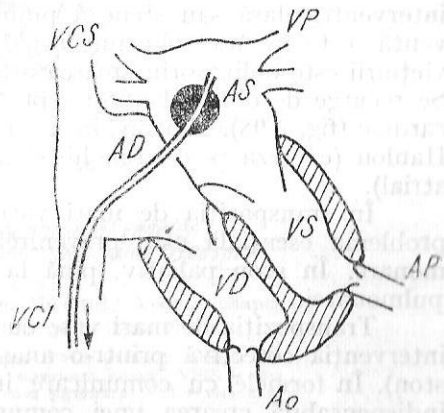


Fig. 3.98. — Schema atrioseptotomiei Rashkind. Sonda este introdusă prin *foramen ovale* în atriul stîng. Balonetul este umflat pînă atinge un diametru de 10—15 mm. Tracționarea sondei creează o cumunicare interatrială largă prin ruperea porțiunii membranoase a fosei ovale.

Angiografia permite evidențierea raporturilor și a conexiunilor cavităților cardiace cu marile vase și eventualele malformații asociate. Diagnosticul de D-transpoziție este certificat de:

— nașterea și situarea anterioară retrosternală a aortei ascendente pornind din ventriculul drept, recunoscut după aspectul trabeculat caracteristic (în proiecția de profil) și în poziție normală;

— originea arterei pulmonare posterioară aortei, pornind din ventriculul stîng, normal situat (fig. 3.99).

Malformațiile asociate (canal arterial, coarctație, comunicare interventriculară) sînt în general evidențiate în incidența de profil.



Fig. 3.99. — Transpoziție de mari vase. Angiocardiografie la un sugar de sex feminin în vîrstă de 8 luni.

Tratament. Evoluția spontană a transpoziției simple (fără comunicare interventriculară sau stenoză pulmonară), forma anatomică cea mai frecventă, este în mod obișnuit rapid nefavorabilă. Pentru asigurarea supraviețuirii este obligatoriu crearea artificială a unei comunicări la nivel atrial. Se recurge de obicei la atrioseptotomie Rashkind în timpul cateterismului cardiac (fig. 3.98). Mai rar, în ultimii ani, se apelează la intrevenția Blalock-Hanlon (exereza pe cord închis a unui fragment posterior din septul interatrial).

În transpoziția de mari vase cu comunicare interventriculară largă, problema esențială este prevenirea apariției arteriopatiei obstructive pulmonare. În scop paliativ, pînă la corecția cardiopatiei, este util cerclajul pulmonarei.

Transpoziția de mari vase cu stenoză pulmonară strînsă poate aștepta intervenția corectivă printr-o anastomoză aortă-arteră pulmonară (Waterston). În formele cu comunicare interventriculară mică sau absentă, este indispensabilă crearea unei comunicări interatriale largi prin procedeul Rashkind sau Blalock-Hanlon.

Intervențiile paliative menționate, a căror mortalitate nu este neglijabilă, nu exclud obligatoriu evoluția nefavorabilă, complicațiile cele mai redutabile fiind trombozele vasculare cerebrale și hipertensiunea arterială pulmonară obstructivă.

Ulterior, la o vîrstă cuprinsă între cîteva luni și 2—3 ani se realizează „repararea" cardiopatiei. Aceasta constă în inversarea fluxului sangvin

la etaj atrial (intervenția Mustard sau Senning), sau detranspozarea vaselor mari (intervenția Jatente sau *arterial switch*).

Intervenția Mustard (fig. 3.100) se realizează sub circulație extracorporeală. În primul timp se efectuează o rezecție cît mai largă posibil a septului interatrial obținîndu-se un adevărat atriu unic. În cel de-al 2-lea timp se inseră un conduct de pericard sau de țesut sintetic între venele cave și orificiul mitral. Sîngele venos periferic este dirijat astfel spre ventriculul stîng și artera pulmonară, în timp ce sîngele venos pulmonar nu se poate evacua decît prin tricuspidă. Intervenția este de obicei urmată de rezultate bune, dar în 30% din cazuri apar complicații redutabile (obstruarea conductului intraatrial, stenoze ale venelor pulmonare, tulburări grave de ritm cardiac).

Intervenția Senning utilizează peretele atrial și septul interatrial pentru inversarea fluxului sangvin la nivel atrial. Absența țesutului protetic sau a pericardului utilizate în intervenția Mustard evită retracțiile ulterioare ale structurilor suturate, și deci stenozele iritative ale venelor

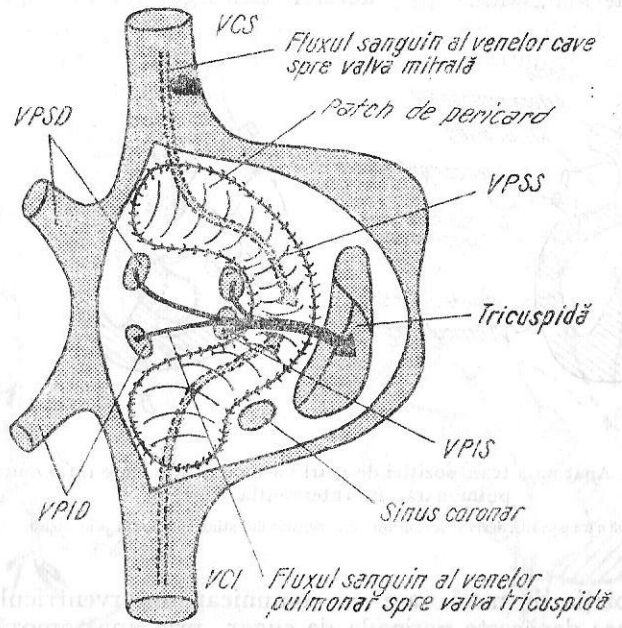


Fig. 3. 100. — Schema intervenției Mustard. Vedere asupra masivului atrial după o secțiune prin atriul drept.

(VPSD — vena pulmonară superioară dreaptă; VPID — vena pulmonară inferioară dreaptă; VPSS — vena pulmonară superioară stîngă; VPIS — vena pulmonară inferioară stîngă; VCS — vena cavă superioară; VCI — vena cavă inferioară).

pulmonare sau cave. Inconvenientele acestei tehnici rezultă din faptul că nu se realizează o corecție anatomică propriu-zisă iar ventriculul sistemic rămîne ventriculul morfologic drept, și din riscul mai mare de tulburări de ritm cardiac.

Din 1975 se realizează corecția anatomică a transpoziției de mari vase (intervenția Jatene). Tehnica de detranspozare sau *arterial switch* constă în aducerea aortei deasupra ventriculului stîng și a arterei pulmonare deasupra ventriculului drept (fig. 3.101). Intervenția, seducătoare din punct de vedere teoretic, întîmpină dificultăți de ordin tehnic la reimplantarea arterelor coronare în noua aortă, și hemodinamice deoarece ventriculul stîng obișnuit să funcționeze la presiuni joase este brusc obligat să depășească rezistențele sistemice. Este deci indispensabil pentru acest tip de intervenție ca presiunea din ventriculul stîng să fie crescută, fie spontan (transpoziție de mari vase cu comunicare interventriculară), fie artificial prin cerclajul arterei pulmonare. Viitorul îndepărtat al acestei chirurgii recente este încă incert.

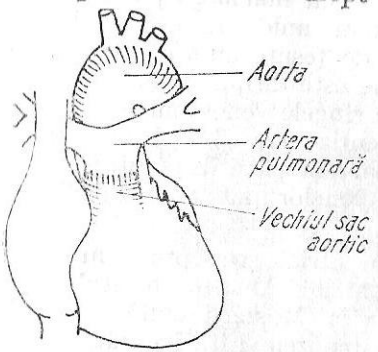


Fig. 3.101. — Intervenția Jatente de detranspozare sau „switch"

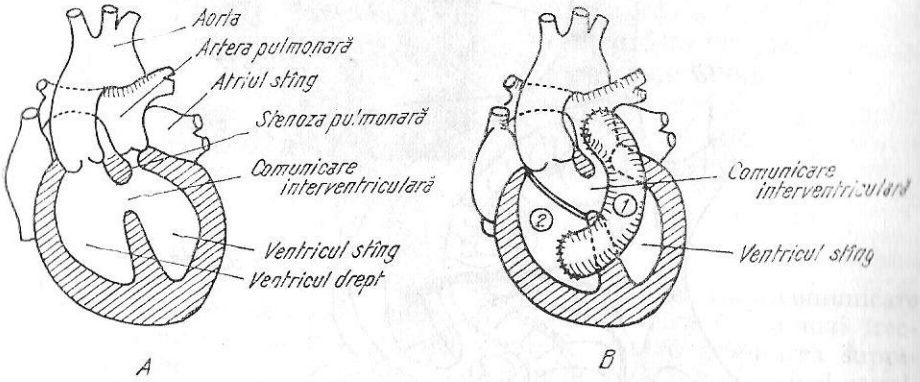


Fig. 3.102. — A. Anatomia transpoziției de mari vase cu comunicare interventriculară și stenoză pulmonară. B. Intervenția Rastelli.

1. tub protetic; 2. *patch* care permite derivarea sîngelui din ventriculul stîng spre aortă prin comunicarea interventriculară).

Transpoziția de mari vase cu comunicare interventriculară și stenoză pulmonară care depășește perioada de sugar prin anastomoză aorto-pulmonară (Waterston) beneficiază la copilul mare de operația Rastelli. Intervenția constă în derivarea sîngelui din ventriculul stîng către aortă prin comunicarea interventriculară și inserția unui tub între ventriculul drept și artera pulmonară (fig. 3.102).

Departe de a fi perfectă, chirurgia transpoziției de mari vase a modificat semnificativ evoluția acestei malformații, spontan mortală în mai mult de 90% din cazuri. Se pot acorda astăzi 70% șanse de viață normală unui nou-născut cu transpoziție de mari vase fără alte malformații asociate, operat la momentul oportun.

3.3.6.5.2. Transpoziția corectată a marilor vase (L-transpoziția)

Este o malformație cardiacă rară în care aorta situată înaintea arterei pulmonare răspunde definiției clasice a transpoziției, dar în care inversiunea ventriculară concomitentă face ca în aortă să pătrundă sînge oxigenat.

Din punct de vedere *anatomic* se caracterizează prin asocierea următoarelor elemente morfologice:

— venele pulmonare și venele cave se drenează normal;

— atriul drept și stîng au morfologia și situația normală;

— atriul drept se deschide prin valva mirală într-un ventricul cu morfologie de ventricul stîng din care pleacă artera pulmonară situată posterior și median, deci la dreapta aortei;

— atriul stîng se deschide prin valva tricuspidă într-un ventricul de morfologie dreaptă, din care pornește aorta, anterior și la stînga;

— arterele coronare sînt inversate;

— orificiul aortic este situat mai sus decît orificiul pulmonarei (fig. 3.93 și 3.103).

Malformația este rareori izolată. Asociațiile malformative mai frecvente sînt: comunicarea interventriculară, stenoza pulmonară, malformațiile valvei atrio-ventriculare stîngi, leziunile anatomice ale căilor de conducere atrio-ventriculare.

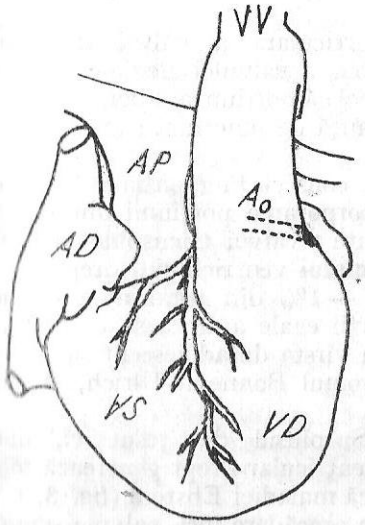


Fig. 3. 103. — Transpoziția corectată de mari vase (L-transpoziția)

(AP — artera pulmonară; Ao — aorta; AD — atriu drept; VS — ventricul stîng; VD — ventricul drept).

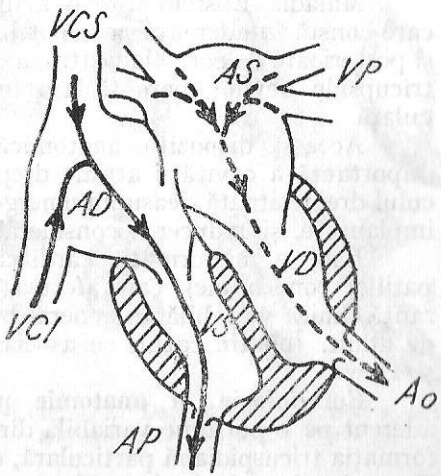


Fig. 3. 104. — Circulația sîngelui în transpoziția corectată de mari vase.

(VCS — vena cavă superioară; VCI — vena cavă inferioară; AS — atriu stîng; AD — atriu drept; VS — ventricul stîng; VD — ventricul drept; AP — artera pulmonară; Ao — aorta).

Fiziopatologie. În absența unei anomalii asociate, nu există perturbări hemodinamice. Ventriculul stîng primește sînge venos și îl trimite către plămîni, în timp ce ventriculul anatomic stîng este ventricul sistemic (fig. 3.104). Perturbările hemodinamice și deci manifestările clinice sînt consecutive anomaliilor asociate.

Manifestări clinice. În absența unor anomalii asociate, semnele funcționale lipsesc. Descoperirea malformației cardiace pornește de la constatarea unei tulburări de ritm sau de conducere, sau de la perceperea unui zgomot 2 unic și puternic, uneori palpabil, în spațiul 2 intercostal stîng.

Electrocardiograma. Semnele de inversiune a activării septale se traduc prin absența undei Q în precordialele stîngi și evidențierea ei în precordialele drepte sau extreme drepte. În jumătate din cazuri se notează blocuri atrio-ventriculare de grade variate.

Aspectul siluetei cardiace pe **radiografia cardio-pulmonară** este sugestiv. Conturul stîng este constituit din 2 arcuri convexe, unul inferior corespunzînd ventriculului stîng, altul superior realizat de aortă.

Examenul hemodinamic este indispensabil pentru confirmarea diagnosticului de transpoziție corectată și pentru aprecierea leziunilor asociate.

Evoluția formelor izolate de transpoziție corectată este bună. Întunecă prognosticul anomaliile cardiace asociate, în special comunicarea interventriculară cu *shunt* important sau stenoză pulmonară strînsă.

Tratamentul, chirurgical în esență, se adresează formelor cu tulburări grave de conducere (implantarea unui stimulator cardiac) și celor cu malformații asociate.

PA

3.3.6.6. MALADIA EBSTEIN

Maladia Ebstein este o malformație particulară a valvei tricuspide care constă în aderența pe o porțiune apreciabilă a valvulei mediale (septale) și posterioare de peretele ventricular drept, astfel că porțiunea liberă a valvei tricupside devine aparentă la o anumită distanță de joncțiunea atrio-ventriculară.

Această dispoziție anatomică are drept consecință esențială creșterea importantă a cavității atriale drepte prin incorporarea porțiunii din ventriculul drept situată deasupra emergenței aparente a valvei tricuspide anormal implantate, și reducerea considerabilă a volumului ventriculului drept.

Este o malformație cardiacă rară (0,5 — 1% din totalitatea cardiopatiilor congenitale), care afectează în proporții egale ambele sexe, cu toleranță clinică variabilă, în general bună pînă la vîrsta de adolescent sau chiar de adult. În rare cazuri se asociază cu sindromul Bonnevie-Ulrich, Marfan și Down.

Embriologie și anatomie patologică. Surplusul de țesut valvular, aderent pe o porțiune variabilă din peretele ventricular drept generează malformația tricuspidiană particulară, caracteristică maladiei Ebstein (fig. 3.105). Toate foițele valvei tricuspide sînt afectate, cu precădere însă valvula septală (medială) și cea posterioară. Marginea liberă a valvulelor este îngroșată, neregulată, nodulară, aparatul subvalvular este malformat, iar orificiul atrio-ventricular situat distal și deplasat spre stînga este stenozat sau incontinent.

Anomalia este rezultatul unui defect de clivaj al miocardului ventriculului drept în timpul formării valvei tricuspide și a mușchilor papilari. Acest clivaj pare a fi esențial pentru dezvoltarea miocardului ventricular drept, deoarece atrofia lui va fi proporțională cu întinderea aderenței valvei (fig. 3.106).

Atriul drept este mărit de volum, cu pereții hipertrofici. Cavitatea atrială se continuă fără tranzitie cu porțiunea „atrializată" a ventriculului

drept situat deasupra implantării aparente a valvei tricuspide. Pereții acestei porțiuni sînt subțiri, săraci în mușchi, destinși uneori anevrismal. Cavitatea ventriculară dreaptă propriu-zisă, redusă de volum de orificiul tricuspidian jos implantat, are pereți hipertrofici, tapetați cu un endocard îngroșat.

În 2/3 din cazuri se asociază o comunicare interatrială de tip *foramen ovale* permeabil sau *ostium secundum*, iar în 15% din cazuri se notează atrezia sau stenoza valvulară pulmonară.

Fiziopatologie. Tulburarea fiziopatologică esențială în maladia Ebstein constă în împiedicarea evacuării atriului drept. Contribuie la aceasta:

— stenoza sau insuficiența valvei tricuspide;

— contracțiile asincrone ale porțiunii proximale „atrializate" a ventriculului drept în raport cu cele ale cavității atriale propriu-zise, care se opun progresiunii normale a undei de sînge;

— reducerea volumului sistolic al ventriculului drept;

— prezența (10 — 15% din cazuri) unei stenoze sau atrezii valvulare pulmonare.

Obstrucția evacuării atriului drept determină:

— creșterea presiunilor venoase în amonte (hepatomegalie, ascită, edeme)

— producerea unui *shunt* dreapta—stînga prin comunicarea interatrială existentă la mai mult de 2/3 din cazuri (cianoză de tip central de intensitate variabilă).

— reducerea debitului pulmonar (fig. 3.107).

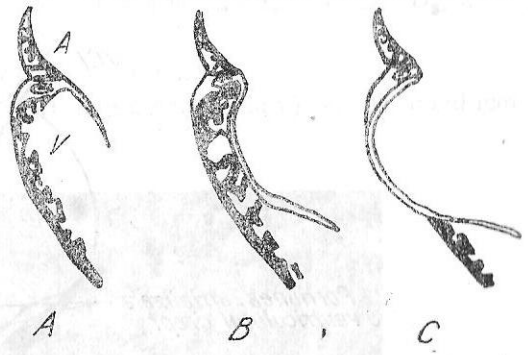


Fig. 3.105. — Secțiuni la nivelul joncțiunii atrio-ventriculare drepte.

A. — normal (A — atriu; V — ventricul) [B. — formă mijlocie de anomalie Ebstein. C — formă severă de anomalie, Ebstein. (De observat aparenta deplasare a valvei tricuspide în fig. B și C).

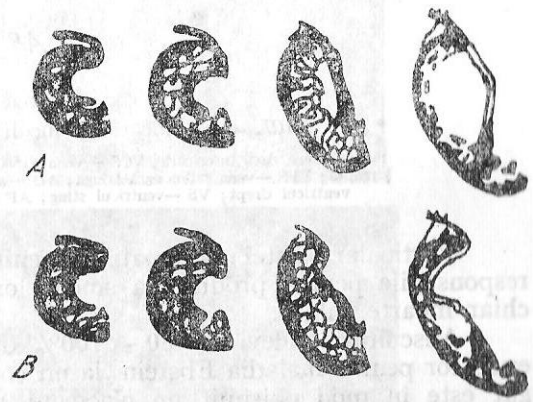


Fig. 3.106. — A. Dezvoltarea normală a valvei tricuspide. B. Anomalia Ebstein.

Manifestări clinice. Toleranța funcțională a cardiopatiei este variabilă, în funcție de gravitatea leziunilor anatomice, descriindu-se forme latente clinic, descoperite necroptic întîmplător la vîrste avansate, forme moderate, care permit timp îndelungat o viață normală sau apropiată de normal și forme grave de asistolie neonatală, rapid mortale.

În majoritatea cazurilor, cardiopatia este descoperită în perioada de copil mare, atrăgînd atenția asupra ei cianoza moderată, dispneea de efort, un episod de insuficiență cardiacă congestivă, sau cardiomegalia constatată la un examen radiologic ocazional.

Cianoza este discretă sau moderată, uneori chiar absentă, hipocratismul digital este de importanţă minoră. Policitemia este constant notată, dînd frecvent un aspect particular, eritrozic „florid" feţei copilului.

Semnele de insuficienţă cardiacă dreaptă şi dispneea de efort apar tardiv, mai ales în formele în care comunicarea interatrială lipseşte.

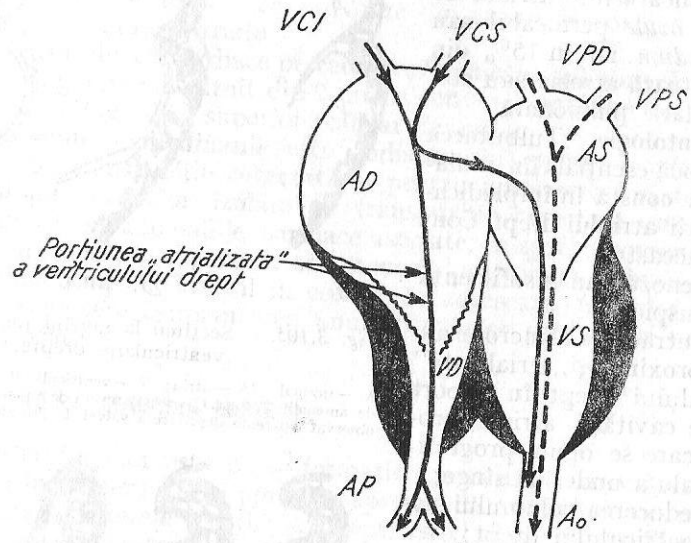


Fig. 3.107. — Modificările hemodinamice în maladia Ebstein.
(VCI — vena cavă inferioară; VCS — vena cavă superioară; VPD — vena pulmonară dreaptă; VPS — vena pulmonară stîngă; AD — atriu drept; AS — atriu stîng; VD — ventricul drept; VS — ventricul stîng; AP — artera pulmonară; Ao — aorta).

Particular acestei cardiopatii congenitale sînt tulburările de ritm cardiac, responsabile pentru producerea sincopelor, lipotimiilor, convulsiilor, uneori chiar moarte subită.

Auscultaţia relevă în 80 — 100% din cazuri ritm în 3 sau 4 timpi, evocator pentru maladia Ebstein la un copil cianotic. Zgomotul supraadăugat este în mod obişnuit un clacment protosistolic, corespunzînd punerii brutale sub tensiune a valvei tricuspide anterioare, întîrziat în raport cu deschiderea valvei mitrale şi, mai rar, dedublarea zgomotului II, în raport cu asincronismul închiderii sigmoidelor, consecutiv blocului de ramură dreaptă. Frecvent se percepe un suflu sistolic xifoidian sau apexian de insuficienţă tricuspidiană.

Radiografia cardio-pulmonară. Evidenţiază în formele tipice de maladie Ebstein mărirea de volum a umbrei cardiace prin dilatarea enormă a atriului drept, tradusă prin bombarea arcului drept şi deplasarea structurilor cardiace spre stînga. Pulsatilitatea siluetei cardiace este redusă, notîndu-se uneori o mişcare „de pendulă" între cinetica marginii drepte şi vîrful cordului. Ocazional se observă calcificări ale valvei tricuspide anormale. Circulaţia pulmonară este normală sau scăzută. Dacă vascularizaţia pulmonară este normală, de obicei cianoza lipseşte. La bolnavii cu cianoză, circulaţia pulmonară este în mod obişnuit diminuată.

Modificări electrocardiografice. Electrocardiograma este rareori normală în maladia Ebstein. Se descriu mai frecvent următoarele anomalii electrice:

- deviaţia către dreapta a axei electrice a inimii (între 90° şi 180°),
- hipertrofie atrială dreaptă (unde P ample, ascuţite în D_2, D_3, aVF),
- microvoltajul complexelor QRS,
- bloc de ramură dreaptă (major sau minor),
- tulburări de ritm (de obicei supraventriculare) şi de conducere (PR prelungit, WPW).

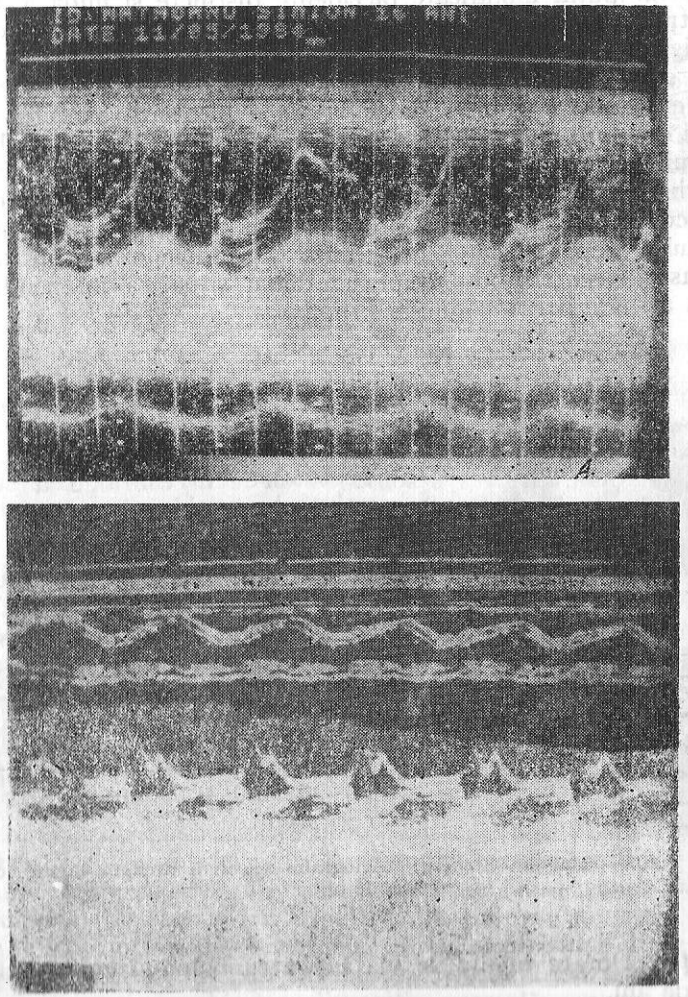


Fig. 3. 108. — Echocardiografie standard la un copil de 16 ani cu maladie Ebstein. Deplasarea în jos şi spre stînga a valvei tricuspide şi mişcarea anormală a valvei tricuspide anterioare (A); şi întîrzierea închiderii valvei tricuspide faţă de valva mitrală (B).

Echocardiografia aduce elemente importante pentru diagnostic evidențiind deplasarea în jos și spre stînga a valvei tricuspide, mișcarea anormală a valvei tricuspide anterioare și întîrzierea închiderii valvei tricuspide cu 0,06 secunde sau mai mult față de valva mitrală (patognomonic pentru diagnosticul de maladie Ebstein după opinia unor autori) (fig. 3.108) dimensiunile atriului drept, ale porțiunii atrializate din ventriculul drept și ale ventriculului drept propriu-zis (echografie bidimensională).

Cateterism și angiocardiografie. Traiectul sondei evidențiază dilatarea importantă a atriului drept, deplasarea orificiului tricuspidian în jos, spre stînga în opacitatea cardiacă și comunicarea interatrială prezentă într-o proporție semnificativă de cazuri. Curbele de presiune din cavitățile drepte sînt în general puțin modificate (accidente distincte și undă V anormal de amplă pentru curba atrială, ascensiune lentă a curbei ventriculare), iar saturația în oxigen a sîngelui este redusă în toate cavitățile cardiace, în cele drepte consecutiv stazei, în cele stîngi consecutiv *shunt*-ului dreapta-stînga. Înregistrarea electrocardiogramei endocavitare evidențiază aspectul ventricular al traseului din porțiunea „atrializată" a ventriculului drept, similar cu cel al ventriculului drept funcțional, real. Angiografia constată dilatarea anevrismală a atriului drept, deplasarea către stînga a valvei tricuspide, asincronismul de contracție între atriul drept propriu-zis și porțiunea „atrializată" a ventriculului drept (mișcare „în basculă" a produsului de contrast), dimensiunile reduse ale ventriculului drept funcțional, situat ca un apendice superior și la stînga atriului drept voluminos (fig. 3.109).



Fig. 3.109 — Maladie Ebstein. Angiografie selectivă dreaptă la un copil de 16 ani.

Evoluție. Durata medie de viață pentru bolnavii cu maladie Ebstein este de 35 de ani.

În 1/3 din cazuri (forme clinice ale nou-născutului și sugarului), debutul este precoce din primele ore sau zile de viață prin asistolie și cianoză severă. Mai rar debutul este chiar intrauterin prin anasarcă fetoplacentară. Evoluția

acestor bolnavi este în mod obișnuit nefavorabilă (60 — 70% din cazuri), dar sub tratament medical poate fi depășit uneori acest moment inițial dificil, evoluția ulterioară suprapunîndu-se formei descrise la copilul mare.

Copilul mare, adolescentul și adultul tînăr tolerează satisfăcător, uneori chiar foarte bine cardiopatia congenitală (forme inaparente clinic), astfel că unele cazuri supraviețuiesc pînă la vîrste avansate.

Cauza cea mai frecventă a morții este insuficiența cardiacă, mai rar o tulburare paroxistică de ritm cardiac sau embolie cerebrală.

Tratament. La nou-născut și la sugar, tratamentul este exclusiv medical și urmărește compensarea insuficienței cardiace. Digitalizarea sistematică pare a fi utilă.

La copilul mare, nu este de făcut nici un tratament dacă cardiopatia este bine tolerată. Formele prost tolerate impun tratament chirurgical paliativ sau corectiv. Singura intervenție paliativă logică este anastomoza cavo-pulmonară Glenn, prin care se realizează o ușurare a activității inimii drepte. Intervenția corectivă constă în înlocuirea valvei tricuspide cu o proteză valvulară și excluderea cavității intermediare prin procedee plastice. Acest tip de intervenție se practică după vîrsta de 10 ani, iar rezultatele postoperatorii sînt inegale pe seriile publicate.

3.3.6.7. ATREZIA TRICUSPIDIANĂ

Atrezia tricuspidiană se numără printre cardiopatiile congenitale cianogene cu prognostic spontan grav, în care anomalia anatomică esențială este reprezentată de absența sau imperforația valvei atrio-ventriculare drepte. Malformația rezultă din alinierea defectuoasă a buclei ventriculare față de atrii, cu blocarea orificiului tricuspidian de către septul interventricular.

Frecvența atreziei tricuspidiene variază între 1,5 și 5% din totalitatea cardiopatiilor congenitale, după cum este vorba de statistici clinice și anatomice și este a 3-a ca frecvență printre cardiopatiile congenitale cianogene.

Anatomie patologică. Agenezia sau imperforația orificiului atrio-ventricular drept este elementul fundamental al malformației. Planșeul atrio-ventricular este înlocuit printr-o membrană albicioasă, în continuarea endocardului atrial, de grosime variabilă, uneori ombilicată în centru. Atriul drept este în general mărit de volum, cu pereții îngroșați. Atriul stîng are un volum variabil, cu tendința la creștere progresivă. Există constant o comunicare interatrială, a cărei talie este variabilă, în general suficientă. Ventriculul drept este hipoplazic, păstrînd sau nu o cavitate reală. Cînd cavitatea ventriculară există (chiar foarte redusă), comunică obligatoriu cu ventriculul stîng printr-o comunicare interventriculară de dimensiuni variabile. În formele extreme de atrezie tricuspidiană, masa ventriculară este reprezentată în exclusivitate de ventriculul stîng, ventriculul drept fiind redus la un simplu apendice muscular la dreapta ventriculului stîng. Vasele mari de la baza inimii au de obicei o dispoziție normală, uneori însă (1/4 din cazuri) situația lor corespunde transpoziției de mari vase. Aorta și valva aortică sînt în general normale. Artera pulmonară are un calibru variabil mergînd pînă la hipoplazia marcată adeseori în raport cu talia ventriculului

drept. Edwards D.E. și Keith J.D. au descris următoarele tipuri anatomice de atrezie tricuspidiană în funcție de poziția și talia marilor vase (fig. 3.110):

— tipul I — atrezie tricuspidiană fără transpoziție de mari vase (70 — 75% din cazuri);

- ☐ — cu atrezie pulmonară, fără comunicare interventriculară — 10%
- ☐ — cu stenoză pulmonară și comunicare interventriculară — 50%
- ☐ — cu cale pulmonară normală și comunicare interventriculară largă 10%

— tipul II — atrezie tricuspidiană cu transpoziție de mari vase (25 — 30% din cazuri:

- ☐ — cu atrezie pulmonară — 5%,
- ☐ — cu stenoză pulmonară — 10%
- ☐ — cu cale pulmonară normală — 15%

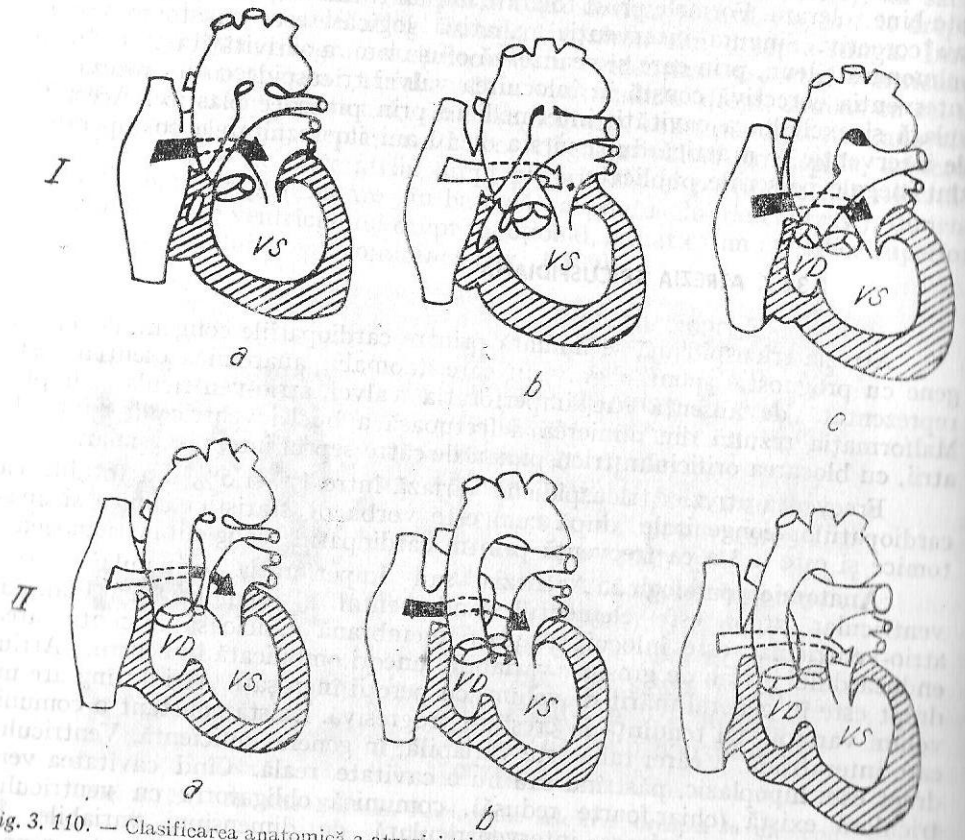


Fig. 3. 110. — Clasificarea anatomică a atreziei tricuspidiene (după Edwards D.E. și Keith J.D.)

I. Atrezie tricuspidiană fără transpoziție: a) cu atrezia pulmonară; b) cu stenoză pulmonară; c) cu cale pulmonară normală și comunicare interventriculară largă. II. Atrezie tricuspidiană cu transpoziție de mari vase. a) cu atrezie pulmonară; b) cu stenoză pulmonară; c) cu cale pulmonară normală.

Atrezia tricuspidiană se mai asociază uneori cu persistența de canal arterial (rol vicariant cînd artera pulmonară este atrezică sau stenozată), cu insuficiență mitrală sau cu întoarcere venoasă pulmonară anormală.

Fiziopatologie. Fiziopatologia atreziei tricuspidiene rezultă din anomaliile anatomice caracteristice afecțiunii (fig 3.111).

Absența sau imperforația valvei tricuspide face ca totalitatea sîngelui venos atrial drept să treacă în atriul stîng printr-o comunicare interatrială obligatorie pentru ca supraviețuirea să fie posibilă. Talia comunicării interatriale este un element important pentru toleranța cardiopatiei. O comunicare interatrială de calibru mic constituie un obstacol în trecerea sîngelui din atriul drept în atriul stîng și generează creșterea presiunilor în atriul drept și în venele centrale (tablou clinic de insuficiență cardiacă dreaptă).

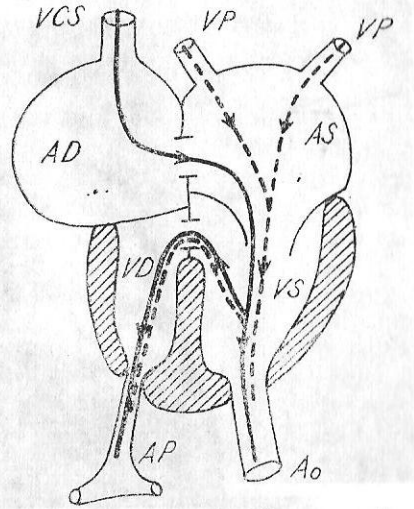


Fig. 3. 111. — Modificările hemodinamice în atrezia tricuspidiană.

Debitul de sînge pentru circulația pulmonară este asigurat printr-un *shunt* dreapta-stînga situat la nivel ventricular (90% din cazuri), sau printr-un canal arterial permeabil. Importanța fluxului sangvin pulmonar este cel de-al doilea element care dictează toleranța clinică a malformației. Formele de atrezie tricuspidiană cu flux sangvin pulmonar scăzut antrenează o desaturare arterială marcată, cu cianoză pe primul plan al simptomatologiei. În formele de atrezie tricuspidiană cu flux sangvin pulmonar normal sau crescut (cu sau fără transpoziție de mari vase), supraîncărcarea volumetrică a ventriculului stîng conduce mai devreme sau mai tîrziu la insuficiență cardiacă congestivă, în care, paradoxal, cianoza este moderată sau chiar absentă. În plus, creșterea cronică a debitului și presiunilor pulmonare generează hipertensiune arterială pulmonară, cu evoluție către boală obstructivă arterială pulmonară.

Manifestări clinice. În mod obișnuit, atrezia tricuspidiană realizează tabloul unei cardiopatii congenitale cianogene cu toleranță clinică mediocră.

Cianoza, de intensitate variabilă în funcție de importanța fluxului sangvin arterial pulmonar, survine precoce, din primele zile sau săptămîni de viață. La început poate fi intermitentă, manifestată în timpul eforturilor sau spontan; ulterior devine permanentă și se însoțește de stări de rău hipoxic, hipocratism digital și poliglobulie.

Dispneea de efort este constantă, mai accentuată în formele de atrezie tricuspidiană cu flux arterial pulmonar normal sau crescut, în care cianoza este discretă sau chiar absentă.

Hipotrofia staturo-ponderală este constantă în formele cu hiperdebit pulmonar.

Auscultația este necaracteristică și relevă fie un suflu sistolic de intensitate moderată, pe marginea stîngă a sternului, în relație cu stenoza pulmonară sau cu comunicarea interventriculară, fie un suflu continuu subclavicular stîng, în caz de canal arterial premeabil. Zgomotul II la focarul pulmonarei este uneori accentuat.

Semnele de insuficiență cardiacă, atunci cînd apar, se instalează precoce în primele 2 — 3 luni de viață în formele de atrezie tricuspidiană cu hiperdebit pulmonar, iar semnele de congestie venoasă (hepatomegalie pulsatilă, reflux hepato-jugular) sînt caracteristice formelor de atrezie tricuspidiană cu comunicare interatrială de calibru mic.

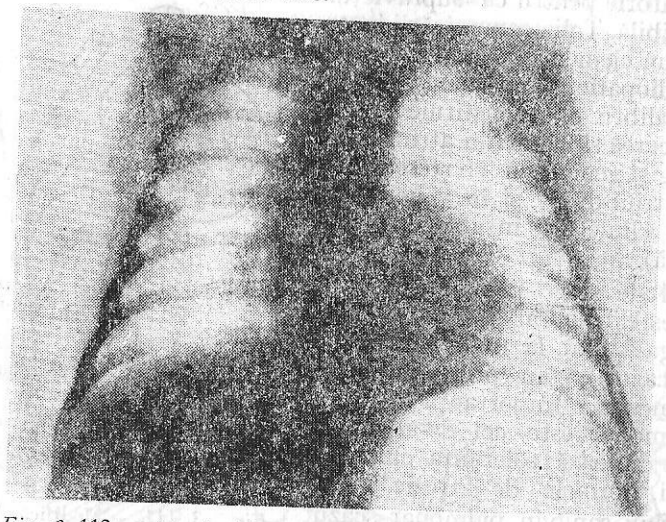


Fig. 3. 112. — Atrezie tricuspidiană. Radiografie cardio-pulmonară de față la un sugar de 2 luni. Siluetă cardiacă de dimensiuni normale dar profund modificată ca formă: convexitatea accentuată a arcului inferior stîng, concavitatea arcului mijlociu, pedicul strîmtat. Vascularizație pulmonară mult redusă.

Examen radiologic cardio-pulmonar (fig. 3.112). Volumul cardiac este variabil, în funcție de importanța fluxului pulmonar: normal în formele cu flux pulmonar scăzut, crescut în formele cu hiperdebit pulmonar.

Silueta cardiacă este modificată prin bombarea arcului inferior drept (dilatare atrială dreaptă), convexitate accentuată a arcului inferior stîng (supraîncărcare volumetrică stîngă), concavitate mai mult sau mai puțin accentuată a arcului mijlociu stîng (atrezie sau hipoplazia arterei pulmonare), pedicul normal sau strîmtat (în funcție de dispoziția marilor vase).

Vascularizația pulmonară este de obicei scăzută și mai rar crescută, îndeosebi în formele cu transpoziție asociată, în raport cu fluxul arterial pulmonar.

Electrocardiograma. Indiferent de tipul anatomic, electrocardiograma are o mare valoare în orientarea diagnosticului (fig. 3.113).

Hipertrofia atrială dreaptă este constantă, cu atît mai marcată cu cît comunicarea interatrială este mai mică. În 25 — 30% din cazuri se asociază hipertrofie atrială stîngă, îndeosebi în formele cu flux pulmonar crescut. Faptul cel mai important pentru diagnostic îl reprezintă deviația axei electrice la stînga (cuprinsă între 0 și —30° în majoritatea cazurilor), însoțită în mod obișnuit de hipertrofie ventriculară stîngă mai mult sau mai puțin marcată.

Asociația cardiopatiei cianogene cu plămîni clari, axă electrică deviată la stînga și hipertrofie ventriculară stîngă este foarte sugestivă pentru diagnosticul de atrezie tricuspidiană.

Echocardiografia unidimensională constată absența imaginii valvei tricuspidiene, camera ventriculară anterioară cu dimensiuni foarte mult reduse, sau chiar absentă, prezența unui ecou valvular atrio-ventricular localizat

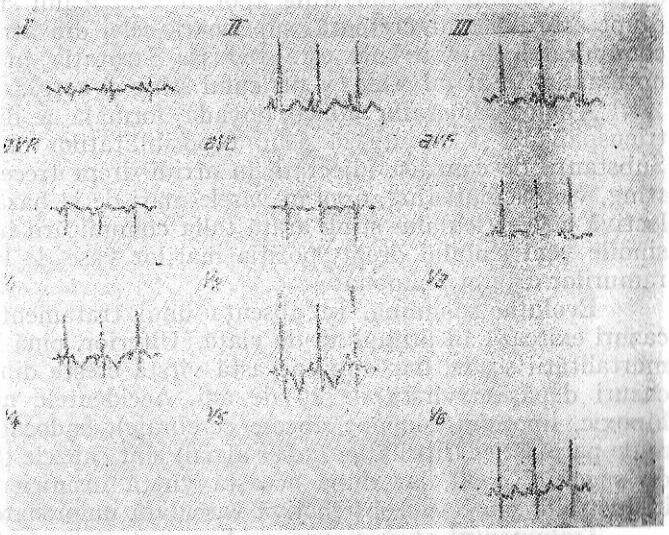


Fig. 3.113. — Atrezie tricuspidiană. Electrocardiograma unui sugar de 6 luni. Deviere la stînga a axei electrice, HAD, HVS.

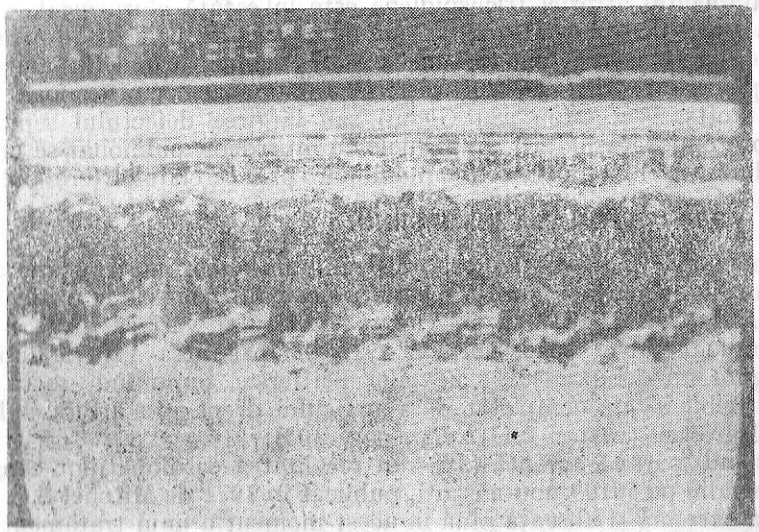


Fig. 3.114. — Atrezie tricuspidiană. Echocardiografie standard la un nou-născut de 7 zile. Absența imaginii valvei tricuspide. Camera ventriculară anterioară cu dimensiuni foarte mult reduse. Camera ventriculară posterioară dilatată. Ecou valvular mitral localizat posterior, cu o mare amplitudine de deschidere.

posterior, cu o mare amplitudine de deschidere, într-o cameră ventriculară posterioară dilatată (fig. 3.114).

Echocardiografia bidimensională permite vizualizarea obliterării orificiului atrio-ventricular drept și mișcările de mare amplitudine ale valvulei atrio-ventriculare stîngi într-o cavitate ventriculară stîngă dilatată.

Cateterismul cardiac aduce un element capital pentru diagnosticul de atrezie tricuspidiană constatînd imposibilitatea plasării sondei în ventriculul drept pornind din atriul drept, sonda trecînd constant printr-un sept interatrial permeabil în atriul stîng apoi în ventriculul stîng. Presiunea în atriul drept este obișnuit crescută, superioară celei din atriul stîng, mai ales dacă comunicarea interatrială este redusă. Saturația în oxigen este inferioară normalului în atriul stîng, ventriculul stîng și aortă.

Angiocardiografia aduce dovada formală a diagnosticului de atrezie tricuspidiană și orientează asupra posibilităților chirurgicale de tratament. Substanța de contrast injectată în atriul drept trece de la început în atriul stîng, ventriculul stîng, apoi în vasele mari de la baza inimii. Opacifierea selectivă a ventriculului stîng arată talia comunicării interventriculare, dimensiunile ventriculului drept, poziția marilor vase de la baza inimii și starea ramurilor arterei pulmonare.

Evoluția spontană. În absența unui tratament chirurgical, 40% din cazuri exitează în primul an de viață. Ulterior, pînă la vîrsta de 15 ani, rata mortalității scade, dar după această vîrstă crește din nou rapid și doar rare cazuri depășesc vîrsta de 30 de ani. Accidentele neurologice (stări de rău hipoxic, lipotimii, sincope, abcese cerebrale), endocardita bacteriană și aritmiile paroxistice (fibrilație, *f utter* atrial) sînt cauzele de deces pentru perioada de sugar și copil, iar după această vîrstă insuficiența cardiacă congestivă ireductibilă sau boala obstructivă vasculară pulmonară.

Tratamentul atreziei tricuspidiene este în esență chirurgical. Chirurgia paliativă preconizează ameliorarea circulației pulmonare. În formele intens cianogene, cu stenoză pulmonară, se urmărește îmbogățirea fluxului sangvin arterial pulmonar prin *shunt*-uri sistemico-pulmonare (anastomoză Taussig-Blalock, Potts, Waterston sau Glenn) sau lărgirea defectului septal atrial (atrio-septotomie Rashkind). În formele cu hiperdebit pulmonar se urmărește evitarea bolii vasculare obstructive pulmonare prin cerclajul arterei pulmonare.

3.3.6.8. HIPOPLAZIA INIMII STÎNGI

Hipoplazia inimii stîngi este un sindrom malformativ care asociază atrezii sau hipoplazii ale căii de ejecție a cordului stîng de la orificiul mitral pînă la istmul aortei. Gradul și gruparea leziunilor variază de la un caz la altul; comună pentru toate formele este incapacitatea ventriculului stîng de a asigura un debit adecvat nevoilor periferice, impunîndu-se ca o parte din acest debit să fie completat de ventriculul drept prin artera pulmonară și canalul arterial (vezi și 2.11.2.4.3., pag. 305).

Deși nu foarte frecventă (3% din totalitatea cardiopatiilor congenitale după un studiu pe 56109 nou-născuți, publicat în 1971 de Mitchel S.C. și col.), gravitatea extremă și absența pînă în acest moment a unui tratament chirurgical eficient, face ca hipoplazia inimii stîngi să fie cauza cea mai importantă de mortalitate a sugarilor cu cardiopatii congenitale (22% din decese după Lambert E. C., 13% după Jacqueline A. Noonan).

Hipoplazia inimii stîngi survine cu precădere la copii de sex masculin, transmisă probabil autosomal dominant, dată fiind incidența insolită în anumite familii. Se asociază uneori cu anomalii cromosomale (trisomie 21, trisomie D, sindrom Turner), cu sindromul Ivemark, Di George sau Fanconi.

Anatomie patologică. Anomaliile elementare afectează ventriculul stîng, valva aortică și mitrală și aorta ascendentă (fig. 3.115 și 3.116).

Fig. 3.115. — Aspectul schematic al formei majore de hipoplazie a inimii stîngi cu atrezie aortică.

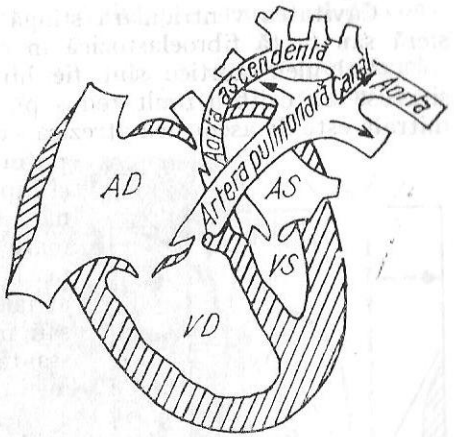
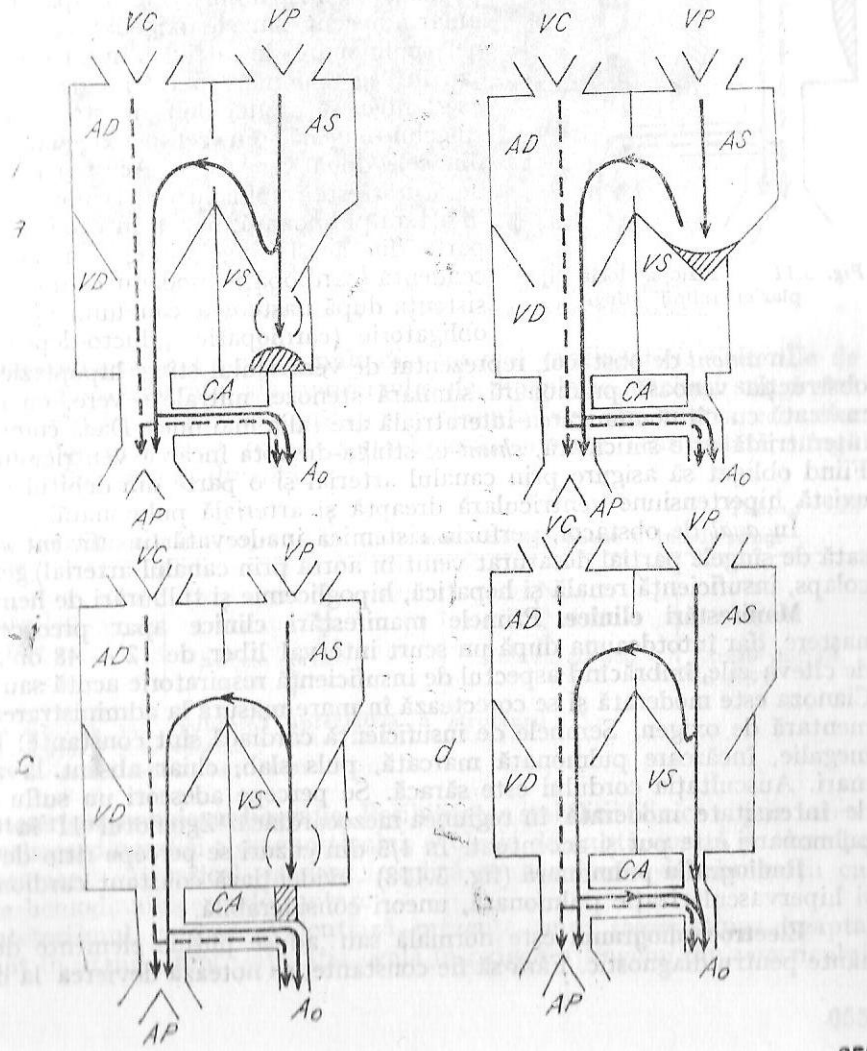


Fig. 3.116. — Schema principalelor forme de hipoplazie a inimii stîngi.

a) cu atrezie aortică; b) cu atrezie mitraiă; c) cu atrezia arcului aortic; d) cu hipoplazia arcului aortic.



Cavitatea ventriculară stîngă este minimă, adeseori redusă la o mică sferă sau fantă fibroelastozică în centrul unei importante mase musculare. Valvulele aortice sînt fie hipoplazice, fie atrezice. Aorta ascendentă şi crosa au calibru mult redus pînă la abuşarea canalului arterial. Valva mitrală este de asemenea atrezică sau hipoplazică. În contrast cu cordul stîng puţin dezvoltat, ventriculul drept este dilatat şi hipertrofiat. Din el porneşte artera pulmonară dilatată, cu calibru de cîteva ori mai mare decît al aortei. Canalul arterial este larg permeabil. Existenţa unei comunicări interatriale de tip *foramen ovale, ostium secundum* sau, mai rar, *ostium primum* este practic constantă; în rare cazuri se notează prezenţa unei mici comunicări interventriculare.

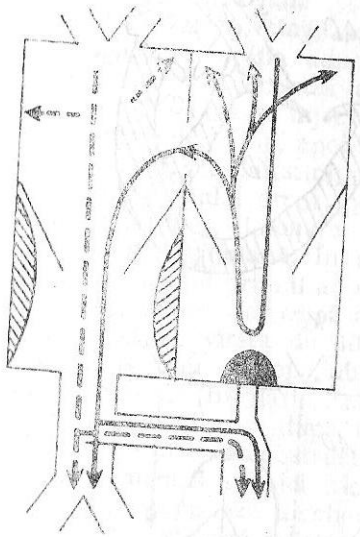


Fig. 3.117. — Fiziopatologia hipoplaziei inimii stîngi.

Fiziopatologie (fig. 3.117). Consecutiv hipoplaziei ventriculului stîng şi aparatului valvular adiacent, sîngele oxigenat venit prin venele pulmonare în atriul stîng trece integral sau în cea mai mare parte în atriul drept. La acest nivel se produce un amestec complet al sîngelui oxigenat cu cel neoxigenat provenit din cele două vene cave. Acest sînge parţial desaturat este împins în ventriculul drept, apoi în artera pulmonară, iar prin canalul arterial, parte din acest sînge ajunge în aorta descendentă (cardiopatie moderat cianogenă). Persistenţa după naştere a canalului arterial este obligatorie (cardiopatie „ducto-dependentă").

În *amont* de obstacol, reprezentat de ventriculul stîng hipoplazic, apare obstrucţia venoasă pulmonară similară stenozei mitrale severe, cu atît mai marcată cu cît comunicarea interatrială are talia mai mică. Dacă comunicarea interatrială este suficientă, *shunt*-ul stînga-dreapta încarcă ventriculul drept. Fiind obligat să asigure prin canalul arterial şi o parte din debitul sistemic, există hipertensiune ventriculară dreaptă şi arterială pulmonară.

În *aval* de obstacol, perfuzia sistemică inadecvată (insuficient compensată de sîngele parţial desaturat venit în aortă prin canalul arterial) generează colaps, insuficienţă renală şi hepatică, hipoglicemie şi tulburări de hemostază.

Manifestări clinice. Primele manifestări clinice apar precoce după naştere, dar întotdeauna după un scurt interval liber de 12 — 48 ore, uneori de cîteva zile, îmbrăcînd aspectul de insuficienţă respiratorie acută sau colaps. Cianoza este moderată şi se corectează în mare măsură la administrarea suplimentară de oxigen. Semnele de insuficienţă cardiacă sînt constante: hepatomegalie, încărcare pulmonară marcată, puls slab, chiar absent la arterele mari. Auscultaţia cordului este săracă. Se percepe adeseori un suflu sistolic de intensitate moderată în regiunea mezocardiacă. Zgomotul II la focarul pulmonarei este pur şi accentuat. În 1/3 din cazuri se percepe ritm de galop.

Radiografia pulmonară (fig. 3.118) evidenţiază constant cardiomegalie şi hipervascularizaţie pulmonară, uneori considerabilă.

Electrocardiograma este normală sau aduce puţine elemente determinante pentru diagnostic. Fără să fie constante, se notează devierea la dreapta

a axei electrice, hipertrofie atrială şi ventriculară dreaptă, tulburări de conducere atrio-ventriculară.

Completează tabloul *unele perturbări biologice:* acidemie metabolică, hiperazotemie, hipoglicemie, tulburări ale hemostazei, hipoxemie relativ sensibilă la administrarea suplimentului de O_2.

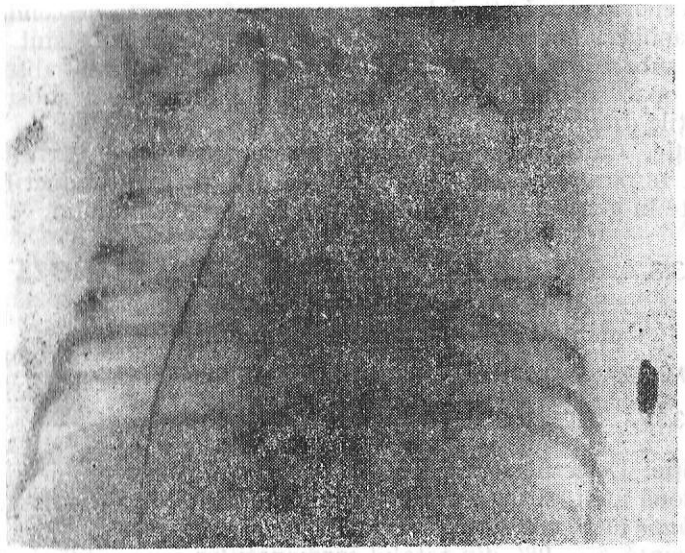


Fig. 3.118. — Hipoplazia inimii stîngi. Radiografie cardiopulmonară de faţă la un nou-născut în vîrstă de 7 zile, de sex masculin. Cardiomegalie importantă. Hipervascularizaţie pulmonară.

Echocardiografia a uşurat mult diagnosticul cardiopatiei. Criteriile de diagnostic echocardiografic ale sindromului de hipoplazie a inimii stîngi sînt prezentate în tabelul 3.28 şi constau în: absenţa sau diminuarea ecourilor valvei mitrale, aortă mult redusă sau absentă, cavitate ventriculară stîngă mult redusă faţă de cea dreaptă.

Tabelul 3.28

Criterii de diagnostic echografic ale sindromului de hipoplazie a inimii stîngi

Aorta	O	N	N
Ventriculul stîng	O	A	O
Valva mitrală	A	A	O
Diagnostic	atrezie aortică	stenoză aortică	Atrezie mitrală cu DSV

O = absenţa sau reducerea apreciabilă a structurii
N = normal; A = anormal;
DSV = defect septal ventricular

Cateterism şi angiocardiografie. Posibilitatea stabilirii clinice şi prin intermediul echocardiografiei a diagnosticului, evoluţia de scurtă durată şi absenţa unui tratament chirurgical eficient, explică numărul mic de observaţii cu examene hemodinamice endocavitare.

Cateterismul cardiac evidenţiază prezenţa unui *shunt* stînga-dreapta important în atriul drept, saturaţia egală în oxigen a sîngelui din ventriculul

drept, artera pulmonară și aortă, presiunile crescute din ventriculul drept și artera pulmonară. Trecerea sondei din atriul drept în atriul stîng este constantă. Din atriul stîng se cateterizează cu ușurință venele pulmonare, dar trecerea sondei în ventriculul stîng este imposibilă.

Angiografia efectuată în ventriculul drept sau artera pulmonară evidențiază un enorm canal arterial care se continuă cu aorta descendentă. Retrograd se opacifiază aorta orizontală și cea ascendentă care sînt hipoplazice. Injectarea substanței de contrast în atriul stîng confirmă absența trecerii produsului opac spre ventriculul stîng și refluxul total al substanței opace spre cavitățile drepte.

Evoluție. Cardiopatia evoluează constant și rapid către exitus prin insuficiență respiratorie, colaps sau insuficiență cardiacă ireductibilă. Durata de viață este în general de 5 — 6 zile, rareori cîteva săptămîni.

3.3.7. CARDIOPATII CONGENITALE FĂRĂ CIANOZĂ SAU CU CIANOZĂ MINORĂ (shunt stînga-dreapta dominant)

MIRCEA MAIORESCU, MIRCEA STAMATE

3.3.7.1. DEFECTUL SEPTAL ATRIAL

Definiție. Defectul septal atrial (DSA) este o comunicare anormală între cele două atrii, situată la nivelul septului interatrial, prin care se realizează un *shunt* între circulația sistemică și cea pulmonară.

Reprezintă 5 — 9% din totalul cardiopatiilor congenitale la nou-născut, 11 — 15% la copil și 17 — 20% la adult. Cifrele de mai sus dovedesc că DSA este o malformație cardiacă frecventă și bine tolerată care permite supraviețuiri îndelungate comparativ cu alte cardiopatii congenitale. Predomină la copiii de sex feminin, apare cu o frecvență particulară în mongolism (trisomia 21), în sindromul Ellis-von Creveld (condrodisplazie, displazie ectodermică și polidactilie) și în sindromul Holt-Oram (DSA, anomalii ale extremităților superioare), iar formele familiale nu constituie o raritate.

Embriologie. Compartimentarea atriului primitiv începe în săptămîna a 4-a de sarcină prin dezvoltarea în jos și înainte a septului primar, apoi a septului secundar în sus și înapoi, la dreapta celui precedent. La naștere persistă o fantă oblică — *foramen ovale* — acoperit de valvula Vieussens. Prin acest orificiu, în cursul vieții fetale, o parte din sîngele oxigenat venit din vena cavă inferioară trece în atriul stîng. După naștere, presiunea superioară din atriul stîng aplică strîns valva peste septul interatrial, astfel că *foramen ovale*, deși permeabil devine nefuncțional. După luna a I-a, în cursul primului an de viață, la 75% din indivizii normali valvula se sudează peste septul interatrial și închide organic *foramen ovale*. În celelalte cazuri, *foramen ovale* rămîne permeabil dar nefuncțional toată viața, ceea ce nu reprezintă o comunicare interatrială în adevăratul sens.

Comunicările interatriale de tip *ostium secundum* sînt datorate nedezvoltării valvei care acoperă *foramen ovale*, pe acest loc persistînd un orificiu mai mult sau mai puțin larg. Incompleta dezvoltare a septului primar și a mugurilor canalului atrioventricular este cauza neînchiderii orificiului situat în porțiunea inferioară a septului interatrial în apropierea locului de deschidere a venei cave inferioare — *foramen primum* (vezi pag. 591).

Forme anatomice. În funcție de sediul defectului septal și originea embriologică se descriu:

— DSA înalte, ale sinusului venos, situate în vecinătatea orificiului venei cave superioare, asociate constant cu întoarcere venoasă pulmonară anormală parțială (5 — 7% din totalul defectelor septale interatriale);

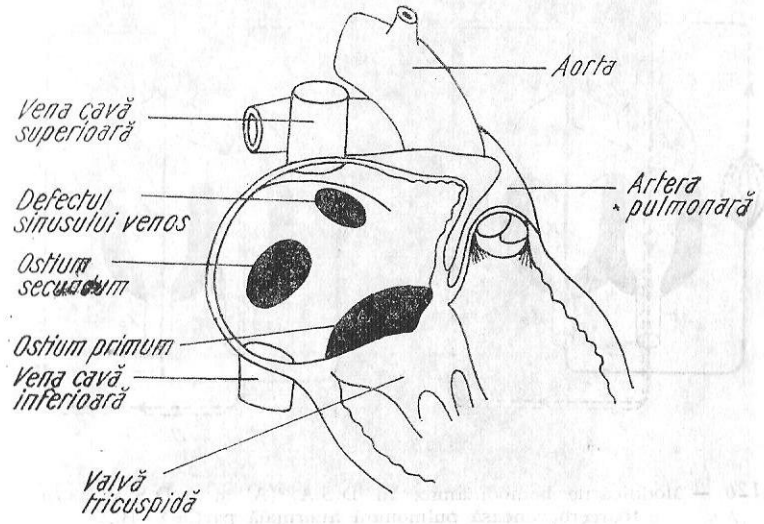


Fig. 3.119. — Schema principalelor tipuri de localizare a comunicării interatriale.

— DSA mijlocii (50% din cazuri), de tip *ostium secundum* persistent, situat central în zona fosei ovale;

— DSA joase (19 — 20% din totalitatea defectelor septale atriale), situate în vecinătatea deschiderii venei cave inferioare, cunoscute și sub denumirea de *ostium primum persistent*, asociat frecvent cu anomalii ale valvei mitrale și/ sau tricuspide (fig. 3.119).

Fiziopatologie. În mod normal, presiunea din atriul stîng este cu 2—3 mm mai mare decît în atriul drept. Ca atare, prezența DSA condiționează un *shunt* de la stînga spre dreapta care funcționează la presiuni mici. Acest *shunt* poate atinge uneori valori considerabile de ordinul a 20 l/m² suprafață corporală, ceea ce creează un debit pulmonar de 5 — 6 ori mai mare decît debitul sistemic (de regulă normal). Rezultă o supraîncărcare de volum a inimii drepte și a circulației pulmonare, accentuate cînd se asociază și întoarcerea venoasă anormală parțială (fig. 3.120).

La nou-născut și sugar complianța atrială și ventriculară dreaptă este mai mică, ca și diferența de presiune între cele două atrii. Din această cauză, instalarea *shunt*-ului stînga-dreapta este frînată, iar simptomatologia DSA este discretă. Ca urmare, descoperirea malformației cardiace este tardivă, de obicei după vîrsta de 4 ani.

La copilul cu DSA, patul vascular pulmonar acceptă prin distensie fluxul crescut și, de regulă, presiunea arterială pulmonară este normală sau puțin crescută. Diferențe semnificative există însă între DSA tip *ostium secundum* și DSA tip *ostium primum*. În prima formă anatomică (cea mai frecvent întîl-

nită), creşterea presiunii pulmonare este moderată, de tip hiperkinetic, fără creşterea sau cu creşterea tardivă a rezistenţelor pulmonare, în timp ce în a doua formă, hipertensiunea pulmonară şi creşterea rezistenţelor pulmonare este mult mai frecventă. Hipertensiunea pulmonară fixă şi leziunile patului vascular pulmonar, cu inversarea *shunt*-ului şi insuficienţă cardiacă dreaptă

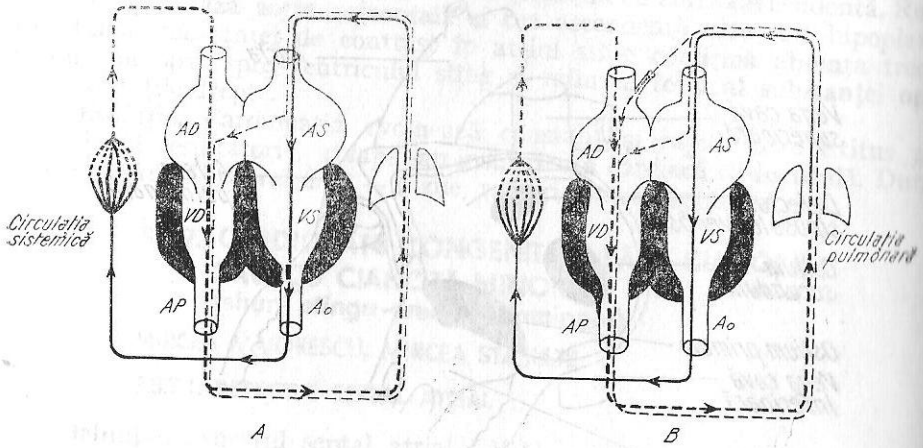


Fig. 3.120 — Modificările hemodinamice în D.S.A. (A) şi în D.S.A. asociat cu întoarcere venoasă pulmonară anormală parţială (B).

sînt rareori observate înaintea vîrstei de 20 de ani, chiar în prezenţa unui *shunt* important. Dezvoltarea acestor complicaţii este însă un argument în favoarea unei atitudini chirurgicale profilactice.

Manifestări clinice. În majoritatea cazurilor, cardiopatia este asimptomatică, descoperirea ei fiind ocazionată de un examen medical simptomatic. Mai rar, descoperirea ei este impusă de manifestările funcţionale ale *shunt*-ului stînga-dreapta: dispnee, infecţii pulmonare recidivante, hipotrofie staturo-ponderală.

Semne fizice. Regiunea precordială este rareori deformată, chiar şi în prezenţa unui *shunt* important. Şocul apexian este etalat pe mai multe spaţii intercostale şi deplasat către stînga, de tip ventricular drept. Manifestarea auscultatorie constantă în DSA este reprezentată de suflul sistolic de ejecţie, de intensitate moderată (gradul 2—3/6), cu sediu maxim bazal la focarul pulmonarei (spaţiul 3 intercostal stîng), iradiat apexian sau posterior, produs de hiperdebitul ventricular drept (stenoză pulmonară relativă). Dedublarea fixă a zgomotului 2, în raport cu asincronismul de închidere sigmoidiană aorto-pulmonară (consecutiv prelungirii sistolei ventriculare drepte prin debit crescut) este un alt semn constant în DSA. În caz de supraîncărcare diastolică importantă a ventriculului drept pot apărea semne de stenoză tricuspidiană relativă (uruitură diastolică şi/ sau suflu presistolic în regiunea endoapexiană, accentuate de inspiraţie). Foarte rar la copil, în caz de hipertensiune pulmonară importantă, poate apare un suflu diastolic precoce de insuficienţă pulmonară.

Semne radiologice. Volumul cordului este moderat crescut, cu afectarea predominantă a cavităţilor drepte (arc inferior drept bombat). Pulsaţiile

ventriculare sînt ample bilateral. Arcul mijlociu stîng (conul şi arcul arterei pulmonare) este proeminent şi hiperpulsatil, iar arterele pulmonare sînt dilatate şi expansive. Acest aspect cinetic are mare valoare diagonstică deoarece, dintre toate *shunt*-urile stînga-dreapta, în DSA acest aspect este cel mai net şi mai constant. Plămînii sînt hipervascularizaţi (fig. 3.121).

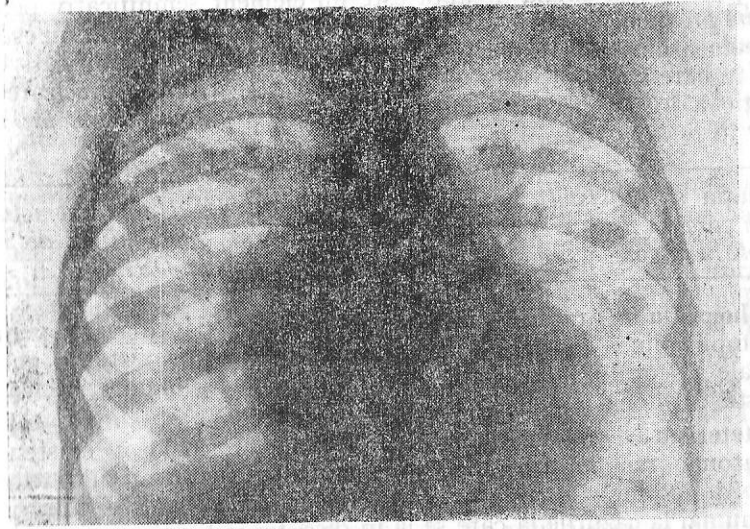


Fig. 3.121. — Radiografie cardio-pulmonară la un copil de 5 ani DSA. larg. Importanţa hipervascularizaţiei pulmonare. Arc mijlociu bombat. Vîrful cordului ascensionat. Atriul drept dilatat.

Electrocardiograma (fig. 3.122), rareori normală şi prin aceasta utilă pentru diagnostic, evidenţiază:

— semne de supraîncărcare ventriculară dreaptă de tip diastolic: deviere axială dreaptă, unde R ample în derivaţiile precordiale drepte;

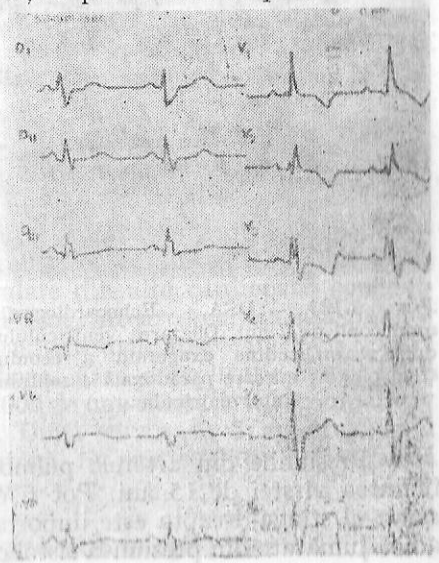


Fig. 3.122. — DSA. Electrocardiograma unui copil de 8 ani. Suprasolicitare V.D. diastolică (axa la dreapta, unde R ample în precordialele drepte); bloc incomplet de ramură dreaptă; alungirea moderată a intervalului PR

— bloc incomplet de ramură dreaptă (R_1 îngroşat şi lărgit, aspect rSR' în V_3R şi V_1), lărgirea complexului ventricular fiind cu atît mai marcat cu cît *shunt*-ul stînga-dreapta este mai important;

— alungirea moderată a intervalului PR.

Hiperdeviaţia axială dreaptă este un element semnificativ pentru DSA tip *ostium primum*. Criteriul este valoros pentru diagnostic, dar nu este absolut.

Vectocardiografia nu aduce date complementare semnificative decît în cazurile în care axa electrică este greu de calculat şi în care precizarea sensului de rotaţie a buclei permite diagnosticul diferenţial cu *ostium primum* (sens antiorar în *ostium primum*).

Asociaţia *suflu sistolic moderat şi sus situat, dedublarea zgomotului 2, volum cardiac uşor crescut, arc mijlociu convex, bloc minor de ramură dreaptă, este foarte sugestivă pentru diagnosticul de DSA.*

Echografia nu arată modificări specifice DSA dar dilatarea ventriculului drept, amplitudinea exagerată a ecoului tricuspidian, existenţa unei mişcări paradoxale a septului, sînt semne de supraîncărcare volumetrică, compatibile cu această cardiopatie congenitală (fig 3.123).

Cateterism şi angiocardiografie. Dovada formală a existenţei DSA, tipul anatomic, răsunetul hemodinamic, existenţa malformaţiilor asociate sînt asigurate de explorările endocavitare. Necesitatea acestor explorări este justificată numai la cazurile la care se ia în discuţie indicaţia operatorie.

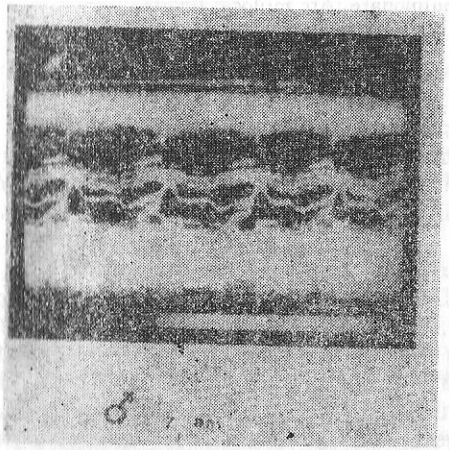


Fig. 3.123. — DSA. Echocardiografia unui copil de 7 ani. Dilatarea ventriculului drept; amplitudine exagerată a ecoului tricuspidian; mişcare paradoxală a septului interventricular.

Trecerea cateterului din atriul drept în atriul stîng prin comunicarea interatrială este relativ uşor obţinută, mai ales dacă cateterul este introdus prin safenă sau femurală. Traiectul cateterului orientează asupra tipului anatomic de DSA şi permite depistarea unei anomalii asociate (întoarcere venoasă pulmonară anormală parţială în particular).

Oximetria face dovada *shunt*-ului stînga-dreapta la etaj atrial, evidenţiind creşteri semnificative ale saturaţiei în oxigen a sîngelui atrial drept în raport cu sîngele prelevat în venele cave. Este considerată creşterea medie de 10% a saturaţiei la mai multe prelevări. Creşterea masivă a saturaţiei în oxigen a sîngelui recoltat la un anumit nivel în vena cavă superioară sau inferioară fac dovada întoarcerii venoase pulmonare parţiale-anormale.

Presiunile din arterele pulmonare sînt de cele mai multe ori normale înaintea vîrstei de 15 ani. Pot fi crescute şi înainte de această vîrstă dacă *shunt*-ul stînga-dreapta este important, dar rareori depăşesc 50 — 60 mmHg, adică jumătate din presiunea sistolică aortică. Gradientul de presiune VD/AP

moderat, de ordinul a 20 — 30 mm este dovada unui debit excesiv prin valva pulmonară (stenoză pulmonară relativă).

Angiocardiografia permite vizualizarea comunicării interatriale, sediul şi importanţa *shunt*-ului, întoarcerea venoasă pulmonară anormală parţială sau altă anomalie asociată. Produsul de contrast introdus în trunchiul arterei pulmonare traversează plămînii şi ajunge în atriul stîng prin venele pulmonare (se evidenţiază astfel o eventuală întoarcere venoasă pulmonară anormală parţială), apoi se distribuie către atriul drept (evidenţiind defectul septal atrial) şi ventriculul stîng. Importanţa opacifierii atriului drept, ventriculului drept şi arterei pulmonare în raport cu ventriculul stîng şi aorta dovedesc valoarea cantitativă a *shunt*-ului.

Prognostic. Exceptînd rarele cazuri (3 — 4%) în care cardiopatia este prost tolerată încă din perioada de sugar (hipotrofie, infecţii pulmonare recidivante, insuficienţă cardiacă, consecutive *shunt*-ului stînga-dreapta important), evoluţia este satisfăcătoare pînă la adolescenţă chiar şi în formele de DSA cu *shunt* notabil. Complicaţiile (hipertensiunea arterială pulmonară obstructivă, tulburări paroxistice de ritm cardiac) apar după vîrsta de 20 de ani, iar durata medie de viaţă este în jur de 40 de ani. Formele de DSA cu *shunt* stînga-dreapta minim, care nu determină modificări radiologice şi echocardiografice permit în mod obişnuit o viaţă normală şi chiar închideri spontane.

Tratamentul defectului septal atrial, în esenţă chirurgical, constă în închiderea comunicării anormale. Aceasta se poate realiza fie prin simplă sutură dacă comunicarea este mică şi ovalară, sau prin aplicarea unui *patch* de ţesut sintetic, dacă talia comunicării este mai mare. În cazurile în care se asociază întoarcerea venoasă anormală parţială, pastila de ţesut sintetic se inseră la baza venei cave superioare, astfel ca vena pulmonară superioară dreaptă să se deschidă în atriul stîng.

Mortalitatea operatorie este mică, nedepăşind 1 — 2%. Îngrijirile postoperatorii sînt în marea majoritate a cazurilor simple. În rare cazuri se semnalează aritmii supraventriculare rebele. În timp, rezultatul chirurgical este excelent. Intervenţia se face de preferinţă între 5 — 12 ani.

3.3.7.2. DEFECTUL SEPTAL VENTRICULAR

Defectul septal interventricular (DSV) reprezintă o comunicare anormală între cei doi ventriculi, situată la nivelul septului interventricular, prin care se realizează un *shunt* stînga-dreapta, impus de gradientul de presiune dintre cele două cavităţi.

Este cardiopatia congenitală cea mai frecventă, reprezentînd după diferite statistici 20 — 25% din totalul malformaţiilor cardiace. Dacă sînt luate în considerare şi comunicările interventriculare din alte cardiopatii congenitale (transpoziţia de mari vase, tetralogia Fallot, întoarcerea venoasă pulmonară anormală etc.) care însă nu vor fi studiate aici, frecvenţa DSV poate atinge 50% din totalul malformaţiilor cardiace. Fără o explicaţie clară, DSV pare a fi mai frecvent la prematuri (4,5 la 1000 de nou-născuţi vii), comparativ cu nou-născuţii la termen (1,5 — 2,5‰). După vîrsta de 5 ani, frecvenţa DSV tinde să scadă fie prin închidere spontană, fie prin evoluţia nefavorabilă din primii ani de viaţă a unora dintre cazuri.

Embriologie. Septul interventricular rezultă din dezvoltarea, alinierea şi fuziunea mai multor componente cu origine embriologică diferită.

Tubul cardiac primitiv, segmentat în trei cavități (bulb, ventricul primitiv, atriu primitiv) suferă o mișcare de torsiune prin care bulbul cardiac, viitorul ventricul drept ajunge la dreapta ventriculului primitiv, viitorul ventricul stîng. Excavarea (creșterea) acestor două cavități care comunică larg între ele duce la formarea septului trabecular. Septul trabecular constituie marginea inferioară a acestei comunicări interventriculare, iar marginea superioară este reprezentată de curbura interioară a tubului cardiac (vezi fig. 3.63, pag. 594).

Septarea canalului atrio-ventricular comun (vezi fig. 364 pag. 595) și transferul orificiului atrioventricular drept către dreapta duce la formarea camerelor de admisie a celor doi ventriculi și separarea lor parțială printr-un sept numit sept de admisie. În compunerea septului de admisie intervin bureleții endocardiaci și/ sau septul trabeculat. Cele două cavități ventriculare comunică în acest moment prin orificiul interventricular primar, delimitat în jos de marginea superioară a septului trabeculat și de admisie reunite și în sus de curbura infundibulo-ventriculară. În continuare, bulbul arterial se separă prin septul infundibular în două căi de ieșire din ventriculul drept: infundibulul aortic situat posterior și infundibulul pulmonar situat anterior. Transferul orificiului aortic către stînga determină alinierea septurilor infundibulare și trabeculat. Între aceste două septuri se delimitează o nouă comunicare: orificiul interventricular secundar (vezi fig. 365, pag. 595). Progresiv, acest orificiu este acoperit de o proliferare fibroasă (sept membranos), provenită din bureleții endocardici atrio-ventriculari.

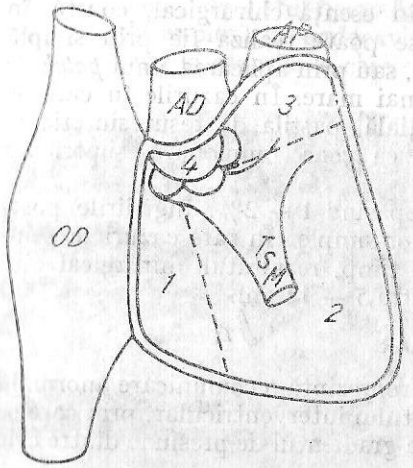


Fig. 3.124. — Schema diferitelor părți ale septului interventricular după deschiderea ventriculului drept. TSM — trabecul septo-marginal.

1. sept de admisie; 2. sept trabeculat; 3. sept infundibular; 4. septul membranos și extensiile sale posibile (după Batisse A. și Fermon L.).

Anatomie patologică. Pornind de la datele de embriologie menționate, septul interventricular este împărțit în următoarele segmente (fig. 3.124):

— sept de admisie, situat între cele două camere de admisie ale ventriculilor, în zona posterosuperioară a septului interventricular la contactul cu valvele atrioventriculare,

— sept infundibular, situat în porțiunea anterosuperioară a septului interventricular între cele două camere de expulsie, sub valvele sigmoidiene,

— sept trabeculat (muscular) situat în porțiunea anteroinferioară a septului interventricular, separă cele două camere trabeculate ale ventriculilor,

— sept membranos, situat la unirea celor trei zone, în unghiul aortotricuspidian.

Fiecăruia dintre aceste sectoare îi corespunde un anumit tip anatomic de defect septal interventricular (fig. 3.125).

Defectele septale membranoase (mai corect perimembranoase, pentru că în mod obișnuit se extind mai mult sau mai puțin către celelalte zone septale care înconjură septul membranos), sînt cele mai frecvente (aproximativ 70% din comunicările interventriculare), dar din fericire și cele mai abordabile chirurgical.

Defectele septale trabeculare (musculare) reprezintă aproximativ 20% din totalitatea comunicărilor interventriculare. Sînt de obicei multiple și din această cauză sînt mai greu abordabile chirurgical.

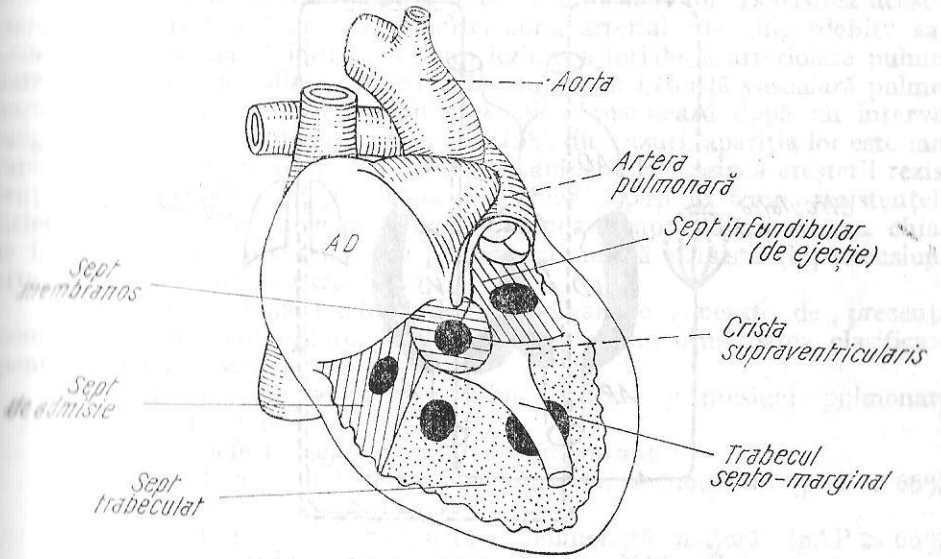


Fig. 3.125. — Principalele segmente ale septului interventricular și localizările obișnuite ale DSV

Defectele septale „de admisie", cunoscute și sub denumirea de comunicări interventriculare de tip canal atrioventricular, reprezintă 5% din totalitatea comunicărilor interventriculare. La corectarea chirurgicală a acestor defecte septale se va ține seama de frecventa asociere cu anomalii de implantare ale aparatului valvular atrioventricular și de faptul că fasciculul His trece în mod obișnuit pe marginea superioară a comunicării interventriculare.

Defectele septale infundibulare, cunoscute și sub denumirea de defecte septale „înalte" sau „supracristale", reprezintă 5% din totalitatea comunicărilor interventriculare. Prin vidul pe care îl creează sub una din sigmoidele septale ale aortei, realizează frecvent prolaps aortic cu insuficiență aortică mai mult sau mai puțin semnificativă, greu de corectat chirurgical.

Unice sau multiple, rotunde sau ovale, comunicările interventriculare au dimensiuni variabile, de la cîțiva mm la 2 sau chiar 3 cm (la adult).

Fiziopatologie. Comunicarea interventriculară are drept consecință producerea unui *shunt* stînga-dreapta care funcționează sub presiune crescută, în principal în timpul sistolei (fig. 3.126).

Creșterea debitului în cavitățile drepte se însoțește de creșterea debitului circulației pulmonare și de majorarea întoarcerii venoase pulmonare.

Importanța perturbărilor hemodinamice induse de prezența defectului septal interventricular este dependentă de talia comunicării interventriculare și de rezistențele pulmonare.

Este apreciat ca „mic", defectul septal ventricular al cărui diametru este mai mic de 1 cm, sau a cărui suprafață este mai mică de 1 cm²/1 m² suprafață corporală. *Shunt*-ul realizat este exclusiv stînga-dreapta, cu debit minim sau moderat, presiuni ventriculare drepte, debit arterial pulmonar și suprasolicitare de volum a cavităților stîngi crescute nesemnificativ. Ten-

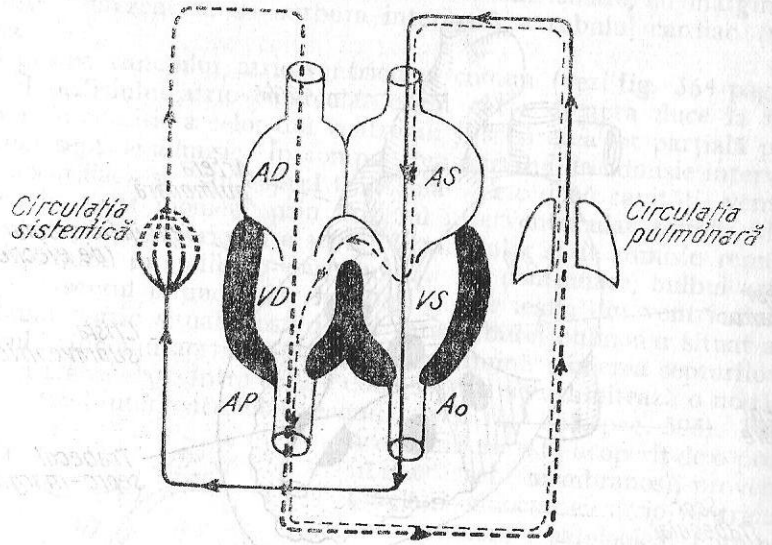


Fig. 3.126. — Schema fiziopatologică a D.S.V.

dința naturală a acestor comunicări mici este de închidere completă prin proliferare musculară, prin dezvoltarea unui sac anevrismal pornit din marginile defectului septal membranos, sau prin aderența valvei tricuspide septale de defectul septal.

Defectele septale „largi" au diametrul mai mare de 1 cm sau o suprafață care depășește 1 cm²/1 m² suprafață corporală. Importanța *shunt*-ului realizat prin comunicarea interventriculară este în principal dependentă de rezistențele vasculare pulmonare.

La naștere, rezistențele pulmonare sînt constant crescute, în relație cu modificările anatomice normale ale sistemului arterial pulmonar (îngroșarea adventicei și mediei cu reducerea lumenului arterial). Revenirea la normal a presiunii arteriale pulmonare se produce odată cu dispariția modificărilor anatomice menționate, către vîrsta de 6—8 săptămîni.

La copiii purtători ai unui defect septal ventricular larg involuția circulației fetale se face mai lent, către vîrsta de 6—8 luni. După revenirea la normal a rezistențelor pulmonare, *shunt*-ul stînga-dreapta devine important și determină creșterea semnificativă a debitului arterial pulmonar și implicit întoarcerea venoasă pulmonară. Se produce suprasolicitarea de volum a cavităților stîngi, creșterea presiunii arteriale stîngi și a presiunii telediastolice ventriculare stîngi. Atît timp cît miocardul ventricular stîng este capabil să facă față suprasolicitării diastolice prin creșterea volumului de ejecție sistolică, debitul sistemic este menținut. *Shunt*-ul stînga-dreapta important

suprasolicită concomitent și ventriculul drept, obligat să propulseze un volum sangvin crescut în circulația pulmonară. Rezerva funcțională a miocardului ventricular este în general redusă, mai ales la vîrstele mici, astfel că debitul cardiac scade și se instalează insuficiența cardiacă, inițial stîngă, apoi la scurt timp, globală.

În fața debitului sangvin pulmonar crescut, organismul răspunde prin dilatarea vaselor pulmonare pînă la limita complianței lor. Depășirea acestei compliațe antrenează apariția hipertensiunii arteriale de „hiperdebit" sau „cinetică", capabilă să inducă în timp leziuni arteriale și arteriolare pulmonare ireversibile, cu sediu principal la nivelul intimei (boală vasculară pulmonară obstructivă). De obicei aceste leziuni se instalează după un interval lung de evoluție (10—20 ani), dar în 10—15% din cazuri, apariția lor este mai rapidă, după 2—5 ani de viață. Aceste leziuni sînt la originea creșterii rezistențelor pulmonare, care pot egala sau chiar depăși în timp, rezistențele sistemice. Din acest moment, *shunt*-ul stînga-dreapta diminuă sau chiar se inversează, dar hipertensiunea pulmonară majoră persistă (hipertensiune arterială „fixă" sau „obstructivă").

Pornindu-se de la modificările hemodinamice generate de prezența comunicării interventriculare, Nadas A.S. a propus următoarea clasificare pentru defectele septale ventriculare:

grupa I: defecte septale cu debit moderat și presiuni pulmonare normale;

grupa II: defecte septale cu debit important
- II-a — cu hipertensiune pulmonară moderată (pAP ⩽ 66% din pAo);
- II-b — cu hipertensiune pulmonară majoră (pAP ⩾ 66% din pAo);

grupa III: defecte septale cu *shunt* stînga-dreapta mic sau cu *shunt* bidirecțional și cu hipertensiune pulmonară majoră (prin rezistență arterială pulmonară crescută);

grupa IV: defecte septale ventriculare asociate cu stenoza căii de ejecție ventriculare drepte, care impiedică creșterea presiunilor și debitului în circulația arterială pulmonară (defecte septale ventriculare cu plămîni protejați).

Cele mai frecvente sînt tipurile I și II care realizează împreună 90% din comunicările interventriculare de la sugar și copilul mic.

Manifestări clinice. Natura dinamică a modificărilor fiziopatologice din defectul septal ventricular face ca tabloul clinic să depindă de dimensiunile defectului, de starea rezistențelor vasculare pulmonare și de variațiile acestor doi parametri cu vîrsta.

3.3.7.2.1. Defectul septal ventricular mic, cu shunt stînga-dreapta minim sau moderat și fără modificarea rezistențelor și presiunilor pulmonare

Cunoscut și sub denumirea de maladie Roger, reprezintă forma cea mai benignă a malformației și din fericire, cea mai frecventă (40% din cazuri). Depistarea cardiopatiei pornește de la descoperirea ocazională, în perioada de sugar sau în prima copilărie, a unui suflu sistolic, în cursul unui examen sistematic sau impus de o afecțiune intercurentă.

Simptomatologia funcțională este nulă, iar dezvoltarea ponderală este normală.

Examenul fizic se rezumă la constatarea unui suflu holosistolic intens (gradul 3—5/6), aspru, însoțit de freamăt, cu maximum în spațiul IV intercostal stîng, cu iradiere „în spițe de roată" pe întreaga arie cardiacă. Zgomotul II este normal, iar în diastolă nu se percep modificări auscultatorii.

Radiografia cardio-pulmonară, electrocardiograma și examenul ecocardiografic sînt de obicei normale. Alteori se notează creșterea moderată a volumului cardiac și a vascularizației pulmonare, suprasolicitare diastolică electrică a ventriculului stîng, dilatare atrială stîngă și suprasolicitare diastolică a ventriculului stîng pe echocardiogramă. Explorările endocavitare sînt normale sau puțin modificate. Indicația efectuării lor va fi rezervată cazurilor în care se bănuiește o anomalie asociată.

Evoluție, prognostic, tratament. Evoluția acestui tip de defect septal ventricular este favorabilă în majoritatea cazurilor. 50—70% din comunicări se închid spontan, iar restul își reduc semnificativ talia. Toleranța funcțională a acestor cazuri este perfectă, creșterea ponderală este normală, iar suflul sistolic diminuă progresiv pînă la dispariție, persistînd uneori un clic mezosistolic datorat unui anevrism al septului membranos. Întunecă acest prognostic favorabil apariția unor complicații, dintre care mai frecvente sînt: endocardita infecțioasă (2% din cazuri), sau insuficiența aortică prin proces de aspirare a valvulei septale. Evoluția va fi supravegheată clinic și prin mijloace de investigație neinvazivă anual, pînă la închiderea comunicării interventriculare. Se efectuează concomitent profilaxia endocarditei infecțioase prin antibioterapie sistematică a infecțiilor respiratorii și în timpul manipulărilor stomatologice. Cazurile care trec prin endocardită infecțioasă și se vindecă cu sechele valvulare majore necesită închiderea chirurgicală a defectului septal și repararea aparatului valvular. Apariția insuficienței aortice impune de asemenea închiderea chirurgicală de urgență a comunicării interventriculare. În afara acestor complicații, nu există indicație chirurgicală în acest tip de defect septal ventricular.

3.3.7.2.2. Defectul septal ventricular cu shunt stînga-dreapta și hipertensiune arterială pulmonară (DSV grupa a II-a și II b)

Acest tip de defect septal ventricular, care reprezintă aproximativ 50% din comunicările interventriculare, este evocat de prezența semnelor de *shunt* stînga-dreapta. Importanța acestor semne dictează indicația chirurgicală și deci explorarea hemodinamică.

Manifestări clinice. Semnele funcționale apar precoce, din primele zile sau săptămîni de viață și constau în dificultăți în alimentație, dispnee cu tahipnee, tuse, tiraj intercostal, transpirații profuze. Curba ponderală este staționară sau lent ascendentă. Infecțiile bronhopulmonare recidivante accentuează aceste manifestări funcționale. Examenul obiectiv evidențiază hipotrofie ponderală, de obicei importantă. Într-o măsură mai mică, și numai după o lungă evoluție, se instalează și hipotrofia staturală. Tegumentele sînt palide și acoperite de transpirații profuze, toracele este deformat, bombat în porțiunea superioară, deasupra unei depresiuni submamare bilaterale. Hepatomegalia este frecvent notată. Șocul apexian este coborît și împins în afară, iar semnul Harzer este prezent în majoritatea cazurilor. La palparea

regiunii precordiale se percepe freamăt sistolic, a cărui prezență traduce *shunt*-ul stînga-dreapta important, sau un grad de stenoză la nivelul camerei de expulsie a ventriculului drept. Semnul cel mai important perceput la auscultație este suflul sistolic cu aceleași caractere ca în comunicarea interventriculară tip I (maladia Roger), atît timp cît hipertensiunea arterială pulmonară nu este excesiv crescută (DSV tip II-a). Suflul este urmat de un zgomot II accentuat la focarul pulmonarei, iar în diastolă se percepe uneori uruitură protodiastolică endoapexiană de stenoză mitrală relativă (fluxul pulmonar crescut face ca întoarcerea venoasă spre inima stîngă să fie mai mare și debitul prin orificiul mitral să crească). În cazurile de defect septal ventricular cu hipertensiune arterială pulmonară majoră (DSV tip II-b), suflul sistolic devine mai slab, iar pe primul plan trece accentuarea marcată a zgomotului II.

Radiologie, cardiomegalia este constantă (indice cardio-toracic 0,60—0,65) prin mărirea moderată a ambilor ventriculi. Atriul stîng se mărește și el moderat, iar artera pulmonară apare ușor dilatată. Vasele pulmonare hilare și perihilare sînt dilatate și întreg desenul pulmonar este accentuat (fig. 3.127).

Electrocardiograma traduce inițial supraîncărcarea volumetrică a cavităților stîngi. Pe măsură ce se constituie hipertensiunea arterială pulmonară, criteriilor de supraîncărcare ventriculară stîngă „diastolică" li se

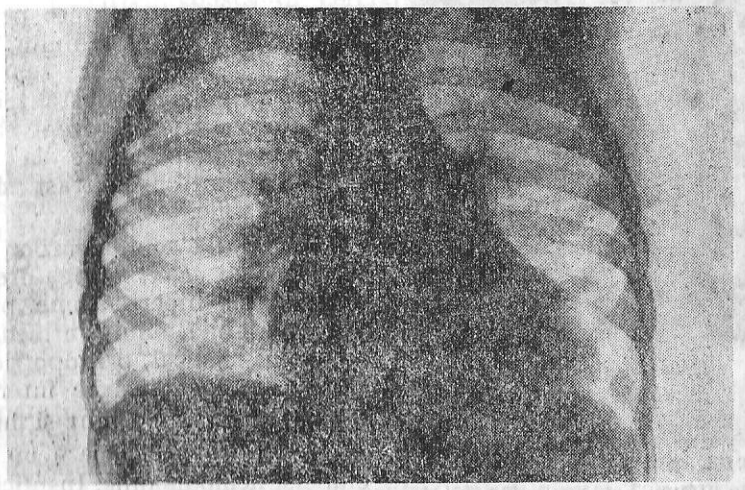


Fig. 3.127. — Radiografie cardio-pulmonară la un copil de 4 ani cu DSV arg. Se evidențiază cardiomegalia moderată prin mărirea ambilor ventriculi. Bombarea netă a arterei pulmonare și dilatarea vaselor din hiluri.

adaugă semne electrice de supraîncărcare „sistolică" a ventriculului drept (hipertrofie biventriculară).

Echocardiograma unidimensională modul TM evidențiază dilatarea ventriculului drept și a arterei pulmonare. Echocardiografia bidimensională în incidența celor patru cavități permite adeseori evidențierea defectului septal ventricular, îndeosebi cînd este larg și situat subaortic.

Cateterismul și angiocardiografia aduc dovada formală a defectului septal, precizează importanța *shunt*-ului stînga-dreapta și răsunetul acestuia asupra circulației pulmonare.

Indicația efectuării lor va fi limitată:

— la cazurile care tolerează prost cardiopatia, indiferent de vîrstă și la care se întrevede o intervenție chirurgicală imediată;

— la copilul mare, cu titlu de bilanț sistematic dacă cardiopatia este bine tolerată.

Cateterismul venos este primul timp al examenului. Sonda de cateterism explorează cordul drept pînă la cele două ramuri ale arterei pulmonare, pătrunde prin comunicarea interventriculară în ventriculul stîng și aortă, constată prezența eventuală a altor comunicări anormale (persistența canalului arterial, defect septal atrial). Determinările oximetrice etajate evidențiază o îmbogățire semnificativă, de ordinul a + 20 — + 30% a conținutului de oxigen din sîngele ventricular drept. Saturația în oxigen a sîngelui din cavitățile stîngi și din aortă este în mod obișnuit normală. Presiunile sînt crescute în trunchiul și ramurile arterei pulmonare. Creșteri mai importante înregistrează presiunea sistolică, care uneori poate egaliza presiunea sistolică aortică.



Fig. 3.128. — DSV. Angiocardiografie la un sugar de 10 luni. Ventricul stîng în OAS 60°. Săgeata superioară evidențiază un DSV mic în porțiunea membranoasă a septului; cele două săgeți inferioare încadrează un DSV larg în porțiunea apicală a septului muscular.

Injectarea substanței opace se face de elecție în ventriculul stîng. Angiografiile astfel obținute permit precizarea exactă a sediului, taliei și numărului defectelor septale (fig. 3.128). Injectarea substanței de contrast în ventriculul drept sau în artera pulmonară duce la obținerea unor imagini cu contrast slab, greu interpretabile.

Evoluția comunicărilor interventriculare cu *shunt* stînga-dreapta important și hipertensiune pulmonară este variabilă. Sub influența tratamentului medical, o proporție semnificativă din comunicările interventriculare cu debit important și hipertensiune pulmonară realizează un echilibru clinic și hemodinamic. Insuficiența respiratorie devine moderată, stabilă și compatibilă cu o alimentație orală convenabilă, creșterea ponderală, deși lentă, devine regulată, iar parametrii radiologici, electrocardiografici, echocardiografici, precum și cei furnizați de explorările endocavitare, devin stabili la investigații succesive. Mai mult chiar, 5—10% din comunicări se închid spontan, iar 15—35% își reduc semnificativ talia. În 5% din cazuri, ameliorarea clinică este rezultatul constituirii unei stenoze pulmonare infundibulare care reduce *shunt*-ul stînga-dreapta. Intensificarea suflului la

focarul pulmonarei, diminuarea zgomotului II, luminarea cîmpurilor pulmonare și accentuarea semnelor de suprasolicitare ventriculară dreaptă sugerează această modalitate evolutivă, confirmată de cateterism. În discordanță cu această evoluție favorabilă, o treime din cazuri evoluează nefavorabil, 30% din cazuri, în general copii în primul an de viață, exitează spontan ca urmare a insuficienței cardiace sau a complicațiilor bronhopneumopatiilor acute. Mai rar se notează agravarea hemodinamică spre tipul III de comunicare interventriculară prin creșterea rezistențelor vasculare și constituirea bolii vasculare obstructive pulmonare. Această eventualitate este anunțată de apariția semnelor sugestive de hipertensiune pulmonară (cianoză, accentuarea zgomotului II, dilatarea arterelor pulmonare în hil cu creșterea transparenței pulmonare la periferia cîmpurilor pulmonare, suprasolicitare ventriculară dreaptă exclusiv), concomitent cu o ușoară și tranzitorie ameliorare clinică.

Tratamentul este medical și chirurgical.

Tratamentul medical urmărește corectarea tulburărilor respiratorii și a insuficienței cardiace și se realizează prin tratament antibiotic energic și kinesiterapie respiratorie, tratament tonicardiac și diuretic. Regimul alimentar va fi adaptat unei creșteri ponderale satisfăcătoare, fracționat în prînzuri numeroase, cu un conținut sodat moderat.

Tratamentul chirurgical dispune de metode paliative și curative. Intervenția paliativă constă în cerclajul *(banding)* arterei pulmonare. Prin aceasta se reduce calibrul trunchiului arterei pulmonare și implicit *shunt*-ul stînga-dreapta. Deși simplă, intervenția este grevată de o mortalitate imediată crescută (15%), mai ales pentru că este făcută la vîrste foarte mici, la sugari în stare precară și cu greutate cu mult sub valorile normale.

Dintre complicațiile postoperatorii sînt de reținut: obstrucția căii de ejecție pulmonare sau aortice prin hipertrofia infundibulului și a septului subiacent, lezarea valvelor pulmonare, deplasarea bandeletei de cerclaj spre bifurcația trunchiului arterei pulmonare, cu stenozarea originii uneia dintre ramuri. Aceste complicații sînt cu atît mai frecvente cu cît cerclajul a fost menținut un timp mai îndelungat. În absența acestor complicații, intervenția este urmată de ameliorarea semnelor clinice și de reluarea creșterii ponderale.

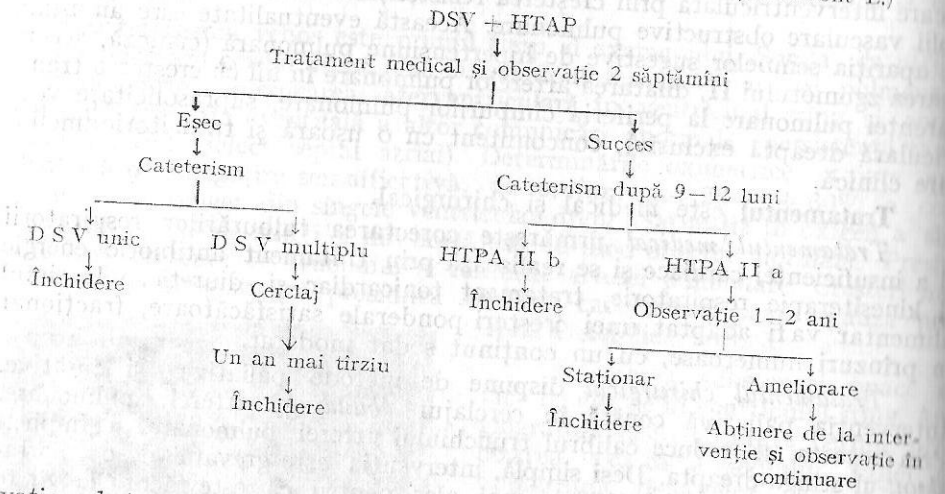
Reparația completă a devenit posibilă odată cu perfecționarea tehnicilor operatorii pe „cord deschis" sub circulație extracorporală cu oprirea inimii în hipotermie profundă. Intervenția constă în închiderea sub vizualizare directă a defectului prin sutură pentru orificiile mici, sau prin aplicarea unei proteze („patch") de dacron, pentru orificiile mari. Întrucît se lucrează într-o zonă în care se găsește fasciculul His, a cărui lezare duce la instalarea unui bloc cardiac, trebuie evitată plasarea punctelor de sutură foarte aproape de marginea postero-inferioară a comunicării interventriculare. Mai buna cunoaștere a anatomiei țesutului de conducere și abordarea leziunii pe cale atrială dreaptă și nu prin ventriculotomie, au redus semnificativ aceste complicații.

Rezultatele chirurgiei corectoare sînt în general excelente, continuînd să se amelioreze în decursul anilor. Riscul global de mortalitate operatorie este în jur de 10%.

Indicația intervenției chirurgicale decurge din informațiile furnizate de examenul clinic, radiologic, electrocardiografic, echocardiografic și cateterism. Tabelul 3.29 rezumă atitudinea practică. În general, 15 zile de obser-

Tabelul 3.29

Atitudinea schematică în DSV cu HTAP (după Batisse A. și Fermont L.)



vație sub tratament medical în spital sînt suficiente pentru orientarea atitudinii ulterioare. Dacă există indicație chirurgicală imediată, adică dacă tratamentul medical este un eșec, iar vîrsta și greutatea corporală mică nu permit intervenția chirurgicală, se folosește ca procedeu temporar și paliativ cerclajul arterei pulmonare. Pentru toate celelalte cazuri, închiderea de la început a defectului septal este soluția cea mai puțin riscantă. Dacă tratamentul medical este încununat de succes, să fie continuat la domiciliu încă 9—12 luni cînd se face cateterism cardiac. Formele II-b vor fi operate înaintea vîrstei de 1 an. La formele II-a se continuă tratamentul medical încă 1—2 ani în speranța ameliorării spontane. Un nou bilanț hemodinamic la vîrsta de 2—3 ani va decide atitudinea de urmat în continuare.

Intervenția chirurgicală *nu este indicată:*

— în defectele septale ventriculare mici, cu *shunt* stînga-dreapta moderat, cu presiuni pulmonare normale;

— pentru rațiuni psihologice, intervenția urmărind în principal dispariția la bolnav a suflului sistolic (într-un număr de cazuri, suflul persistă și după intervenție, în ciuda faptului că rezultatele hemodinamice satisfăcătoare pledează pentru o bună închidere a defectului);

— numai pentru motivul de a preveni apariția unei endocardite infecțioase; astăzi această complicație este rară, iar tratamentul antibiotic eficace face ca mortalitatea să fie redusă la minim.

Intervenția chirurgicală este *contraindicată* în defectele septale ventriculare cu hipertensiune pulmonară ridicată, legată de creșterea rezistențelor arteriale pulmonare, cu *shunt* stînga-dreapta slab sau cu *shunt* inversat.

3.3.7.3. CANALUL ATRIO-VENTRICULAR

Este o malformație complexă, generată de o tulburare de dezvoltare a bureleților endocardici, structuri care intervin în mod normal în formarea porțiunii inferioare a septului interatrial, a porțiunii superioare a septului interventricular, a marii valve mitrale și a valvei septale tricuspidiene. Malformația asociază într-o măsură variabilă comunicarea interatrială de tip *ostium primum*, comunicarea interventriculară înaltă și anomalii ale valvelor atrioventriculare, de obicei divizarea marii valve mitrale și/ sau a valvulei septale tricuspidiene.

Canalul atrio-ventricular este o malformație relativ rară (2 — 6% din totalitatea cardiopatiilor congenitale), întîlnită cu o frecvență particulară la copii cu sindrom Down.

Embriologie. În perioada embrionară, termenul de canal atrio-ventricular comun corespunde strangulării prin care comunică atriul și ventriculul în tubul cardiac primitiv. Acest canal suferă o mișcare de translație spre linia mediană și se dezvoltă în lățime, plasîndu-se astfel pe cele două viitoare camere ventriculare (fig. 3.129 a, b, c).

Paralel cu diviziunea atriilor se dezvoltă două formațiuni de țesut mezenchimal pe marginea superioară (anterioară) și inferioară (posterioară) a canalului atrio-ventricular, bureleții endocardici antero-superior și postero-inferior. Aceștia progresează rapid unul către altul, divizează canalul atrio-ventricular primitiv în două orificii, drept și stîng și fuzionează pentru a forma *septum intermedium* în momentul în care marginea liberă a septului primum interatrial atinge partea superioară a bureleților (fig. 3.130 a, b, c). Marginea liberă, ventrală a septului primum delimitează împreună cu *septum intermedium* un orificiu de comunicare între cele două atrii, ostium primum, obliterat rapid de fuziunea marginii libere concave a septului primum cu partea centrală convexă a septului intermedium.

O a doua pereche de mase endocardice, bureleții laterali, mai mici, apar pe marginile drepte și stîngi ale canalului atrio-ventricular. Astfel, fiecare orificiu atrio-ventricular posedă trei mase mici de țesut mezenchimal: bureletul lateral și jumătățile dreapta și stînga din bureleții superior și inferior fuzionate, din care vor rezulta valvele atrio-ventriculare (fig. 3.131).

Anomaliile de dezvoltare ale bureleților endocardici și a zonelor imediat adiacente vor produce deci defecte structurale de grade variate ale septului interatrial, interventricular și ale valvelor atrio-ventriculare.

Anatomie patologică. Se descriu următoarele modificări morfologice în canalul atrioventricular:

— dehiscența septului interatrial pe o zonă întinsă, în porțiunea caudală, prin care se realizează o comunicare interatrială de tip *ostium primum*. Restul septului interatrial poate fi intact, pot fi prezente alte defecte *(foramen ovale, ostium secundum)*, sau poate lipsi în întregime (atriu unic);

— dehiscența septului interventricular în porțiunea musculară superioară sub valvele atrio-ventriculare. Această comunicare interventriculară se continuă frecvent și anterior în porțiunea membranoasă a septului interventricular, iar în unele cazuri sînt prezente mai multe orificii și în porțiunea musculară joasă a septului interventricular;

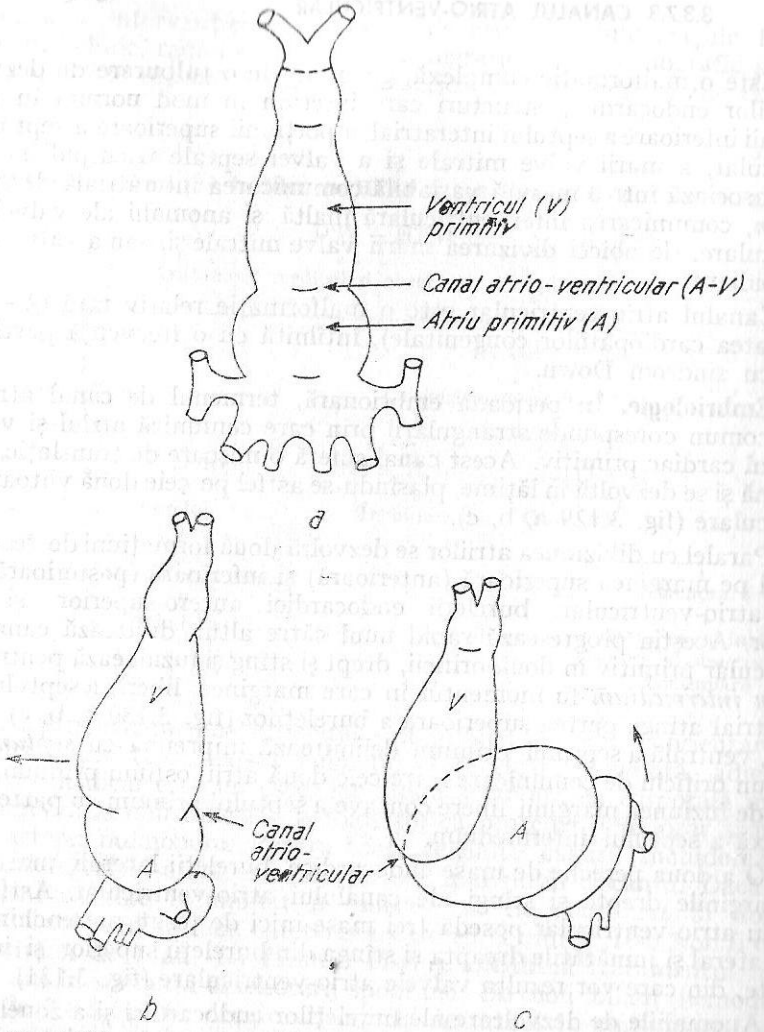


Fig. 3.129. — a-b-c. Segmentarea și cudarea tubului cardiac primitiv.

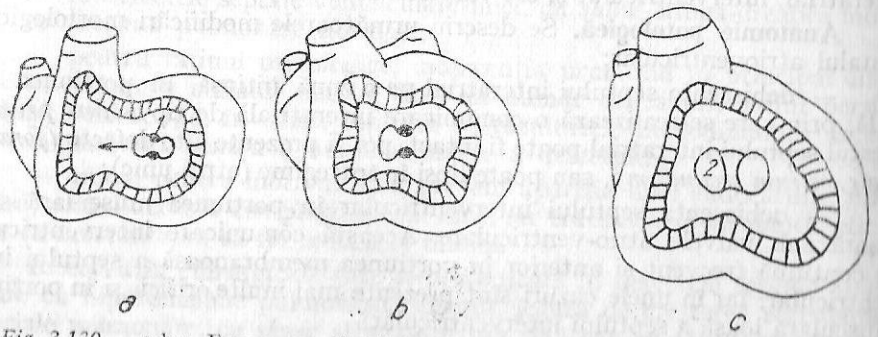


Fig. 3.130. — a-b-c. Formarea orificiului atrio-ventricular (fața anterioară a ventriculilor fiind descoperită).

1. bureleții endocardiei antero-posterior și postero-inferior; 2. septum intermedium (după Jansseran J. M.).

— afectarea constantă a aparatului valvular mitral; leziunea comună constînd în diviziunea valvulei anterioare în două foițe cu suprafață sensibil egală, separate de o fantă. Valvula posterioară este de obicei normală;

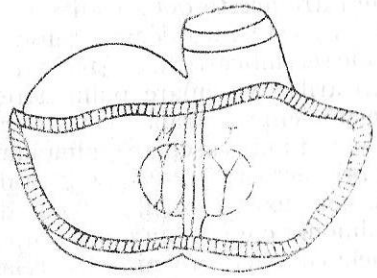


Fig. 3.131. — Vedere posterioară a planșeului atrio-ventricular și a septului interatrial, peretele atriului fiind ridicat (după Jansseran J. M.).

— afectarea frecventă a aparatului valvular tricuspidian, de obicei notîndu-se subdezvoltarea valvei septale și lărgirea semnificativă a comisurii care separă cele 2 valule;

— în unele cazuri există un vast orificiu comun atrio-ventricular, în care este înglobat inelul mitral și tricuspidian și care conține mai multe elemente valvulare.

Schematic se descriu forme complete și parțiale de canal atrioventricular.

În formele complete de canal atrio-ventricular, rezultate din absența totală a fuziunii bureleților endocardici între ei și cu structurile septale, există o comunicare largă în centrul inimii între atrii și ventriculi. *Ostium primum* și comunicarea interventriculară sînt în continuare și formează un cerc sagital, iar aparatul valvular mitral și tricuspidian formează un orificiu atrio-ventricular unic, prevăzut cu patru valvule, dispus perpendicular pe cercul vertical al defectului septal atrial și ventricular (fig. 3.132).

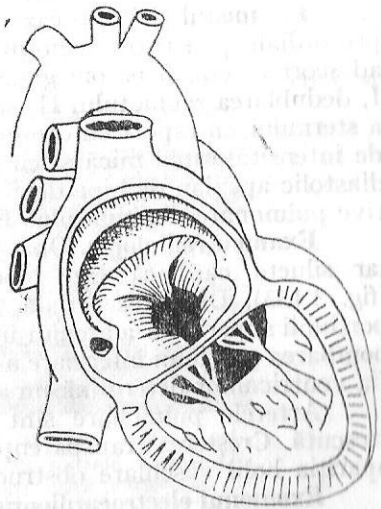


Fig. 3.132. — Forma completă de canal atrio-ventricular (după Blondeau Ph. și Henry E.).

În formele parțiale de canal atrio-ventricular, sînt prezente doar o parte din anomaliile caracteristice malformației. Sînt incluse ca forme parțiale de canal atrio-ventricular comunicarea interatrială tip *ostium primum*, atriul unic, comunicările interventriculare de tip canal atrio-ventricular, comunicările ventricul stîng-atriu drept.

Fiziopatologie. În funcție de forma anatomică, în canalul atrio-ventricular se produc: — *shunt*-uri stînga-dreapta la nivel atrial,
— *shunt*-uri stînga-dreapta la nivel ventricular,
— *shunt*-uri stînga-dreapta între ventriculul stîng și atriul drept,
— insuficiența valvelor atrio-ventriculare.

Sensul și debitul *shunt*-ului la nivel atrial și ventricular depind de talia comunicării și de raportul între circulația pulmonară și cea sistemică. *Shunt*-ul stînga-dreapta între ventriculul stîng — atriul drept nu este însă influențat de raportul rezistenței pulmonare/rezistențe sistemice deoarece gradientul de presiune între aceste două cavități (una cu presiuni foarte mari, alta cu presiune mică) este întotdeauna suficient pentru menținerea lui. Acest *shunt* contribuie semnificativ la creșterea debitului pulmonar și la apariția mai rapidă a modificărilor vasculare pulmonare.

Insuficiența mitrală frecvent asociată (mai rar și tricuspidă) agravează alterările patului vascular pulmonar prin majorarea presiunilor din atriul stîng și prin aceasta, *shunt*-ul stînga-dreapta atrial.

În concluzie, formele parțiale de canal atrio-ventricular, în ciuda debitului pulmonar crescut, au mult timp o toleranță hemodinamică bună, în timp ce formele complete, reunind la același bolnav mai multe cauze de hipertensiune pulmonară evolutivă și insuficiență cardiacă, sînt grevate de mortalitate precoce dacă corecția chirurgicală nu se face în timp util.

Se descriu următoarele forme clinice:

3.3.7.3.1. Formele complete de canal atrio-ventricular

Devin evidente precoce, din primele luni de viață, întotdeauna în primul an, prin manifestări clinice nespecifice de hiperdebit și/ sau hipertensiune pulmonară: hipotrofie staturo-ponderală importantă, paloare, transpirații profuze, polipnee, insuficiență cardiacă, infecții pulmonare recidivante.

Examenul fizic notează deformarea toracelui prin bombarea regiunii precordiale, puls periferic normal sau diminuat, insuficiență cardiacă constantă, adeseori severă, hepatomegalie. Auscultația constată accentuarea zgomotului I, dedublarea zgomotului II, suflu sistolic gradul 3 — 4/6 pe marginea stîngă a sternului, în raport cu comunicarea interventriculară, suflu sistolic apexian de intensitate mai mică și cu tonalitate dulce de insuficiență mitrală, suflu diastolic apexian de hiperdebit tricuspidian. Apariția bolii vasculare obstructive pulmonare diminuă pînă la dispariție suflul parasternal stîng.

Examen radiologic. Opacitatea cardiacă este constant mărită de volum, iar silueta cardiacă este modificată prin interesarea tuturor cavităților (fig. 3.133). Dilatarea atrială dreaptă determină bombarea particulară a porțiunii superioare a arcului inferior drept, dilatarea atriului stîng determină bombarea porțiunii inferioare a arcului mijlociu stîng, iar dilatarea și hipertrofia ventriculilor determină un aspect rotunjit al arcului inferior stîng.

Arterele pulmonare sînt dilatate, iar vascularizația pulmonară este crescută. Creșterea transparenței periferice a cîmpurilor pulmonare sugerează apariția bolii vasculare obstructive pulmonare.

Examenul electrocardiografic evidențiază deviația axei electrice a inimii către stînga (cuprinsă între — 60° și —120°), prelungirea intervalului PR (bloc A—V gr. I), hipertrofie atrială și ventriculară dreaptă sau biventriculară. Fără să fie specifice și absolut constante, aceste modificări sînt sugestive pentru diagnosticul de canal atrio-ventricular.

Echocardiografia uni- și bidimensională furnizează informații importante pentru diagnosticul formelor complete de canal atrioventricular, superioare uneori celor furnizate de explorările endocavitare, îndeosebi în formele în care nu există o indicație imediată de tratament chirurgical.

Pentru modul TM, caracteristic este aspectul de valvă mitrală care traversează septul interventricular în diastolă, continuîndu-se în ventriculul drept cu valva tricuspidă, sau aspectul de aparat valvular unic cu o valvă

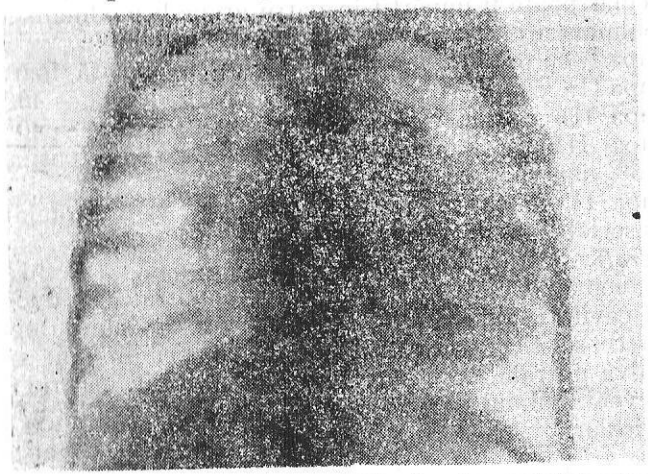


Fig. 3.133. — Canal atrio-ventricular formă completă la un sugar de 6 luni. Radiografie cardio-pulmonară. Cordul este mărit prin interesarea tuturor cavităților cardiace. Artera pulmonară dilatată, iar vascularizația pulmonară este crescută.

anterioară în ventriculul drept și o valvă posterioară în ventriculul stîng (fig. 3.134).

Echografia bidimensională în incidența apexiană evidențiază comunicarea interventriculară și anomaliile valvulelor atrioventriculare.

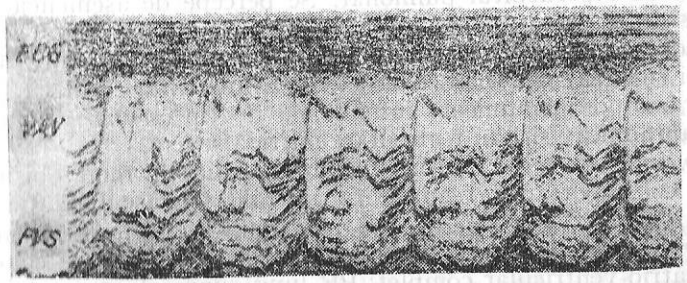


Fig. 3.134. — Echocardiografie modul T.M. Canal atrio-ventricular complet la un sugar de 6 luni. Valva mitrală traversează septul interventricular și se continuă cu valva tricuspidă.

Cateterism și angiocardiografie. Traiectul sondei este evocator cînd pornește din atriul drept și ajunge ușor în atriul stîng printr-un defect septal, atrial situat imediat deasupra diafragmei, de tip *ostium primum*, sau cînd sonda poate fi ușor retrasă din ventriculul stîng în atriul drept sau din ventriculul drept în atriul stîng, fără să treacă prin atriul omolog ventriculului de plecare. Oximetria pune în evidență un important *shunt* stînga-dreapta atrial cuprins între 15 și 20%, continuat uneori și la nivel ventricular. Saturația în

artera pulmonară depășește 85%, iar cea periferică este de obicei normală. Presiunile sînt de regulă normale în atrii și foarte crescute în ventriculul drept și arborele arterial pulmonar. Ca și celelalte *shunt*-uri stînga-dreapta, canalul atrio-ventricular poate fi împărțit în patru grupe hemodinamice în funcție de presiunile pulmonare:

— grupa I, cu presiuni normale în artera pulmonară, foarte rar întîlnită
— grupa IIa cu hipertensiune pulmonară moderată — 40% din cazuri
— grupa IIb cu hipertensiune pulmonară majoră — 40% din cazuri
— grupa III cu shunt bidirecțional și hipertensiune pulmonară majoră — 15% din cazuri.
— grupa IV în care circulația pulmonară este protejată de stenoza pulmonară asociată—foarte rare cazuri

Angiografia evidențiază morfologia anormală a ventriculului stîng generată de anomaliile de implantare ale valvei mitrale și reducerea dimensiunilor acestei cavități. Evacuarea sistolică a ventriculului stîng este caracteristică deoarece se efectuează concomitent în trei direcții: spre cele două atrii prin valva mitrală, spre aortă de dimensiuni în general reduse și spre infundibilul ventriculului drept și artera pulmonară dilatată prin defectul septal ventricular.

3.3.7.3.2. Formele parțiale de canal atrio-ventricular

Comunicarea interatrială de tip ostium primum. Reprezintă cea mai frecventă anomalie de dezvoltare a bureleților endocardici, a cărei toleranță funcțională, în general bună, depinde de importanța regurgitării mitrale asociate. Ca atare descoperirea malformației este de obicei tardivă, uneori chiar la vîrsta adultă, ca și defectul septal interatrial tip *ostium secundum*.

Examenul fizic constată prezența unui suflu sistolic ejecțional, de intensitate moderată, cu maximum de percepție în spațiul II intercostal stîng, legat de hiperdebitul pulmonar. Se percepe de asemenea frecvent un suflu holosistolic dulce apexo-axilar de insuficiență mitrală și un suflu diastolic xifoidian, consecutiv hiperdebitului tricuspidian. Zgomotul II la focarul pulmonarei constant dedublat. Semnele de insuficiență cardiacă sînt prezente în rarele cazuri de comunicare interatrială de tip *ostium primum* cu *shunt* stînga-dreapta masiv și/ sau regurgitare mitrală severă.

Examenul radiologic notează volumul cardiac în mod obișnuit crescut, în raport cu importanța regurgitării mitrale și vascularizația pulmonară încărcată.

Electrocardiograma constată anomalii electrice similare celor observate în canalul atrio-ventricular complet: PR lung, suprasolicitare atrială dreaptă, deviație spre stînga a axei electrice a inimii, bloc de ramură dreaptă, suprasolicitare ventriculară stîngă în formele cu regurgitare mitrală importantă.

Echocardiografia notează supraîncărcarea diastolică a ventriculului drept, absența „continuității" mitro-tricuspidiene, mișcarea paradoxală a septului interventricular, opoziția valvei mitrale anterioare de sept.

Cateterismul cardiac evidențiază *shunt*-ul stînga-dreapta de importanță variabilă la nivel atrial, prelungit uneori și în ventriculul drept. Presiunile sînt de regulă normale în atrii, normale sau moderat crescute în ventriculul drept și artera pulmonară, astfel că boala vasculară pulmonară lipsește în primii ani de viață.

Angiocardiografia evidențiază defectul septal interatrial jos situat, dimensiunile normale ale ventriculului stîng și regurgitarea sistolică a substanței de contrast către atrii.

Atriul unic. Este o anomalie rară de dezvoltare a bureleților endocardici, care are ca rezultat absența sau reducerea la un mic rest anterior a septului interatrial. În afara malformațiilor constante ale valvelor atrio-ventriculare, atriul unic se asociază frecvent cu drenajul anormal al venelor cave, cu anomalii de poziție ale inimii (dextrocardie, levocardie) sau cu anomalii extracardiace: asplenie, polisplenie, *situs inversus* abdominal, sindrom Elis van Creveld (nanism, poli- și sindactilie, tulburări ale fanerelor, arieratie mintală). Malformația are drept consecință producerea unui amestec mai mult sau mai puțin complet de sînge venos și arterial la nivel atrial. *Shunt*-ul stînga-dreapta domină, astfel că saturația în oxigen aortic este superioară saturației pulmonare. Toleranța clinică este variabilă, dar în general malformația cardiacă este simptomatică din primul an de viață, îmbrăcînd tabloul clinic de *shunt* stînga-dreapta voluminos cu moderată desaturare arterială periferică.

Auscultația cordului evidențiază prezența unui suflu stenotic pe marginea stîngă a sternului la focarul pulmonarei, la care se asociază uneori un suflu apical de insuficiență mitrală.

Semnele radiologice, electrocardiografice și echocardiografice sînt comune formelor parțiale de canal atrio-ventricular: cardiomegalie, bombarea arcului mijlociu stîng, circulație pulmonară încărcată, axă electrică a inimii deviată la stînga, bloc de ramură dreaptă, supraîncărcare diastolică a ventriculului drept, absența continuității mitro-tricuspidiene, mișcarea paradoxală a septului interventricular, devierea anterioară a valvei mitrale. Echografia bidimensională constată absența septului interatrial.

La *cateterismul cardiac*, sonda trece cu ușurință din atriul drept în atriul stîng după un traiect care amintește *ostium primum*. Determinările oximetrice probează *shunt*-ul stînga-dreapta la nivel atrial, cu saturații apropiate în cei doi ventriculi. Presiunile în artera pulmonară sînt mai mult sau mai puțin crescute, dar boala vasculară obstructivă pulmonară este de obicei puțin severă.

Angiografia selectivă stîngă furnizează informații comune formelor parțiale de canal atrio-ventricular. Injectarea substanței de contrast în artera pulmonară aduce confirmarea diagnosticului evidențiind întoarcerea venoasă pulmonară în atriul stîng și absența septului interatrial, cu opacifierea concomitentă a ambelor cavități atriale.

Comunicarea ventricul stîng-atriu drept. Este o malformație rară a septului interventricular (1% din totalitatea cardiopatiilor congenitale) rezultată din anomalii de dezvoltare ale bureleților endocardici, prin care se realizează o comunicare directă între ventriculul stîng și atriul drept. În mod normal, emergența valvei septale mitrale este mai sus situată decît emergența valvei septale tricuspidiene. Există din această cauză o mică porțiune septală care separă ventriculul stîng de atriul drept (fig. 3.135).

După localizarea comunicării anormale și asocierea eventuală cu anomalii ale valvei tricuspide, se descriu două tipuri de comunicare: ventricul stîng—atriu drept:

— tipul I — mai rar, caracterizat prin comunicare mică, situată în septul atrio-ventricular deasupra valvei septale tricuspidiene (comunicare supravalvulară);

— tipul II, asociat constant cu anomalii ale valvei tricuspidiene (comunicare intra- sau subvalvulară), forma comună a malformației cardiace.

Diagnosticul anomaliei pornește de la descoperirea, din primii ani de viață, a unui suflu sistolic de comunicare interventriculară și a semnelor clinice de *shunt* stînga-dreapta cu supraîncărcare pulmonară.

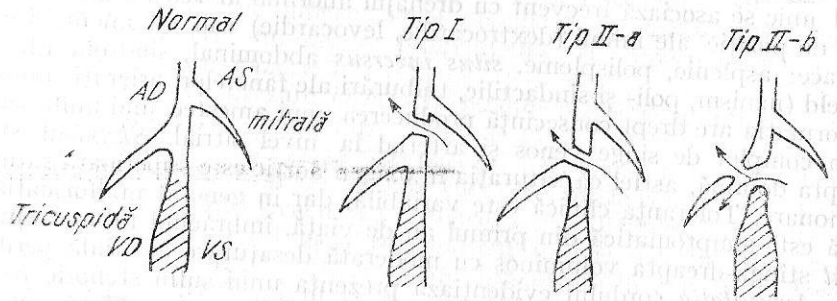


Fig. 3.135. — Comunicarea ventricul stîng — atriu drept.

Radiografia cardio-pulmonară evidențiază cardiomegalia, dezvoltată în deosebi pe seama atriului drept într-o măsură mai mare decît produce în mod obișnuit o comunicare interventriculară.

Electrocardiograma este sugestivă pentru diagnostic atunci cînd arată hipertrofie atrială dreaptă, PR prelungit, deviația axială stîngă a complexului QRS și bloc de ramură dreaptă. Suprasolicitarea ventriculară este de obicei stîngă sau biventriculară, mai rar exclusiv dreaptă.

Echocardiografia bidimensională permite uneori vizualizarea comunicării. Diagnosticul este sugerat însă și de semnele indirecte furnizate de echocardiografia unidimensională modul TM: dilatarea ventriculului drept, mișcare hiperchinetică sau paradoxală a septului interventricular, mișcare sistolică anterioară și vibrații holosistolice de înaltă frecvență și cu amplitudine medie de 4—5 mm ale valvei tricuspide (generate de jetul de sînge care lovește valva sau se scurge traversînd fanta din valva tricuspidă).

Cateterismul cardiac constată o îmbogățire în oxigen exclusivă sau esențială în atriul drept care sugerează un *shunt* stînga-dreapta la acest nivel. Sonda nu poate fi dirijată din atriul drept în atriul stîng, ceea ce este neobișnuit și trebuie să atragă atenția. Presiunile sînt crescute în ventriculul drept și artera pulmonară, dar rareori ajung pînă la valorile presiunilor sistemice.

Angiografia selectivă stîngă evidențiază regurgitarea substanței de contrast spre atriul drept înaintea opacifierii ventriculului drept și a arterei pulmonare.

Prognostic. În ansamblu, prognosticul spontan al formelor complete de canal atrio-ventricular este sumbru. Insuficiența cardiacă ireductibilă sau boala vasculară obstructivă pulmonară sînt modalitățile obișnuite de încheiere a evoluției cardiopatiei după o durată medie de viață care nu depășește cîțiva ani. Formele parțiale de canal atrio-ventricular au în general o toleranță bună în primii ani de viață. În a doua copilărie, cel mai tîrziu în perioada adolescenței, apar însă, insuficiența cardiacă, tulburările de ritm și de conducere manifeste clinic sau consecințele bolii vasculare obstructive pulmonare.

Tratament. În absența tratamentului chirurgical, prognosticul canalului atrioventricular complet sau parțial este deci constant nefavorabil. Tratamentul chirurgical al formelor complete de canal atrio-ventricular urmărește repararea aparatului valvular mitral și tricuspidian și închiderea defectului septal atrial și ventricular. În formele de canal atrio-ventricular cu comunicare interventriculară mică, simpla coborîre a planșeului valvular închide comunicarea interventriculară, consolidată prin aplicarea deasupra a unui *patch*. În celelalte forme se propune secționarea hemivalvelor anterioare și posterioare corectarea defectului septal atrial și ventricular printr-un *patch* unic și refixarea pe acest *patch* a hemivalvelor secționate. Se poate evita secționarea valvelor și corectarea defectelor septale atriale și ventriculare prin aplicarea a două *patch*-uri distincte. Rezultatele postoperatorii imediate sînt bune, iar mortalitatea postoperatorie este sub 20%. Momentul operator se alege în funcție de toleranța clinică, în general între 2 și 5 — 6 ani, dar intervenția poate fi realizată și la sugar cu rezultate excelente.

Tratamentul chirurgical al formelor parțiale de canal atrio-ventricular urmărește corecția anomaliilor valvei mitrale, închiderea comunicării interatriale de tip *ostium primum*, corecția malformației tricuspidiene în formele cu regurgitare importantă la acest nivel. Mortalitatea legată de actul operator este mică (2%), iar rezultatele funcționale sînt în general favorabile, suflurile de insuficiență mitrală diminuă sau chiar dispar, indicele cardio-toracic scade semnificativ, iar tulburările de conducere atrio-ventriculare sau intraventriculare sînt o complicație postoperatorie rară.

3.3.7.4. PERSISTENȚA CANALULUI ARTERIAL (PCA)

Este cardiopatia congenitală necianogenă caracterizată prin persistența după naștere a comunicării dintre artera pulmonară și aortă, comunicare existentă în mod normal și necesar numai în perioada intrauterină. Anomalia este relativ frecventă reprezentînd 12 — 15% din totalitatea malformațiilor cardiace atunci cînd survine izolat și 25% din totalitatea cardiopatiilor congenitale cînd se asociază, cu rol vicariant, cu alte malformații cardiace. Malformația survine cu o frecvență crescută la copiii de sex feminin (raport 2 — 3/1 între cele două sexe) și în zonele cu altitudini crescute.

Este una din complicațiile frecvente ale infecției rubeolice în primul trimestru de sarcină.

Evoluția fiziologică a canalului arterial. Canalul arterial, derivat din al 6-lea arc aortic stîng, este un vas normal în circulația fetală, cu rol în evacuarea majorității sîngelui oxigenat provenit din ventriculul drept în sistemul aortic, scurtcircuitîndu-se circulația pulmonară nefuncțională în această perioadă. Considerat pînă de curînd o structură pasivă, studii recente au demonstrat influențarea lui de o seamă de substanțe fiziologice active. Prostaglandinele E_1 și E_2 pot determina și menține relaxarea canalului arterial în prezența unui PO_2 scăzut (normal pentru fetus), iar adrenalina, noradrenalina, acetil-colina, bradichinina și prostaglandina F_2 alfa pot provoca constricția lui. Funcția fiziologică a acestor substanțe în timpul vieții fetale nu este încă bine cunoscută.

Instalarea respirației la naștere schimbă echilibrul hemodinamic fetal: patul vascular pulmonar se deschide, rezistențele arteriale pulmonare scad,

iar canalul arterial devenit inutil, se închide. Închiderea postnatală a canalului arterial se efectuează în două etape:

— în primele 10 — 15 ore după naștere, constricția canalului arterial, produce scurtarea lui, îngroșarea pereților, invaginarea intimei și prin aceasta, închiderea funcțională;

— cea de-a 2-a etapă, completă în următoarele 2 — 3 săptămîni (prelungită în unele cazuri pînă la 2 — 4 luni), constă în proliferarea endoteliului și a straturilor subintimale, hemoragii și necroze, invadare conjunctivă, și transformare fibroasă, avînd ca rezultat închiderea definitivă a lumenului și transformarea canalului într-un cordon fibros, ligamentul arterial.

Mecanismul responsabil pentru închiderea postnatală a canalului arterial este incomplet cunoscut, un rol esențial acordîndu-se creștereii PO_2 arterial, odată cu inițierea respirației. De mare importanță este relația dintre acest răspuns la creșterea PO_2 arterial și vîrsta gestațională a nou-născutului. Cu cît vîrsta gestațională este mai mică cu atît PO_2 arterial necesar pentru constricția canalului arterial trebuie să fie mai mare și aceasta nu datorită incapacității mușchiului neted din media vasului de a se contracta. Prostaglandina F_2 alfa, aptă să provoace constricția canalului arterial la concentrații înalte ale PO_2 arterial pare să joace un rol important în închiderea postnatală a canalului, iar vîrsta gestațională mică nu asigură, probabil, o sinteză adecvată. Efect similar pare să aibă și acetil-colina, deoarece atropina sau colinesteraza blochează răspunsul constrictor la creșterea PO_2 arterial, iar unele anticolinesteraze au efect constrictor asupra canalului, chiar la nivele scăzute ale PO_2.

Anatomie și fiziologie. Canalul arterial unește istmul aortic de originea arterei pulmonare stîngi (fig. 3.136). Lungimea lui este variabilă, de obicei însă nu depășește 10 mm, cu diametru cuprins între 5 și 15 mm. Structura este asemănătoare aortei, dar mai puțin elastică și mai fragilă.

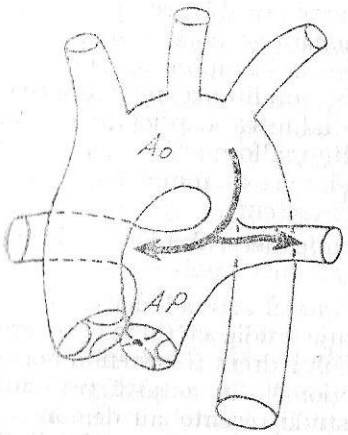


Fig. 3.136. — Sediul anatomic al canalului arterial.

Prin canalul arterial se realizează un *shunt* stînga-dreapta sub presiune crescută, direct în artera pulmonară. Importanța *shunt*-ului depinde de:

— diametrul canalului;

— diferența de presiune dintre aortă și artera pulmonară;

— rezistențele vasculare pulmonare și sistemice.

În mod normal, după naștere, rezistențele vasculare sistemice sînt mari, în timp ce rezistențele vasculare pulmonare scad pe măsură ce ventilația se instalează. Ca rezultat, presiunea arterială sistemică depășește presiunea din artera pulmonară. Deoarece rezistențele vasculare sistemice sînt în general înalte și nu se schimbă semnificativ după naștere, schimbările în rezistențele vasculare pulmonare vor fi determinante în reglarea *shunt*-ului.

Modificările fiziopatologice consecutive *shunt*-ului stînga-dreapta prin canalul arterial depind de importanța *shunt*-ului și de capacitatea copilului de a „mînui" volumul suplimentar de sînge (fig. 3.137). Răsunetul cardiac al

acestui *shunt* se face inițial pe seama ventriculului stîng care trebuie să asigure debitul aortic normal, plus pierderea diastolică spre plămîni și să suporte întoarcerea atrială stîngă excesivă datorată creșterii debitului pulmonar. Abia secundar apare suprasolicitarea ventriculară dreaptă determinată de creșterea

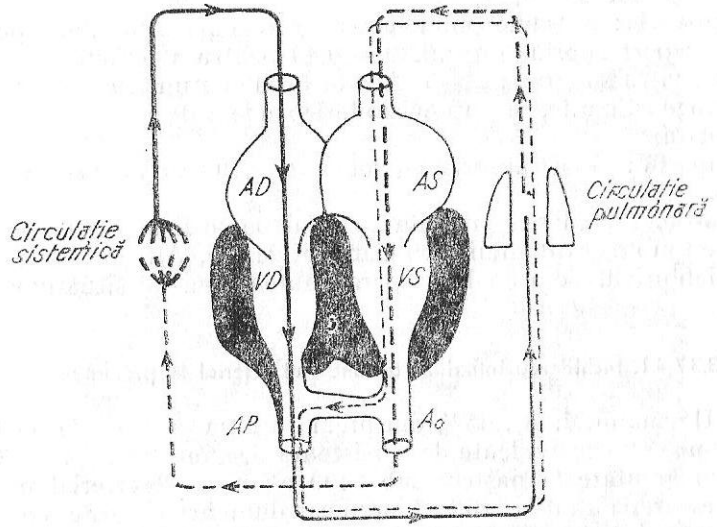


Fig. 3.137. — Modificările hemodinamice în persistența canalului arterial.

presiunilor și a rezistențelor pulmonare. După o perioadă de evoluție, rezistențele pulmonare pot egala sau întrece presiunea sistemică, producînd inversarea *shunt*-ului, cu apariția cianozei, în special în jumătatea inferioară a corpului.

Gradul hipertensiunii pulmonare condiționează toleranța clinică și indicația închiderii chirurgicale a *shunt*-ului. În funcție de acest criteriu, Nadas A. S. descrie următoarele tipuri:

I — canal arterial cu debit mic, fără modificarea presiunilor pulmonare;

II — canal arterial cu debit important și creșterea moderată (sub 70% din presiunea sistemică) a presiunilor pulmonare;

III — canal arterial cu debit important și cu creșterea marcată (peste 70% din presiunea sistemică) a presiunilor pulmonare; *shunt*-ul stînga-dreapta rămîne important dar, tranzitoriu, se poate inversa deoarece presiunile pulmonare și sistemice sînt apropiate;

IV — canal arterial cu debit mic (nul sau chiar inversat), hipertensiune pulmonară și rezistențe vasculare pulmonare ireversibil mult crescute.

Tipul I de canal arterial este bine tolerat, iar intervenția chirurgicală nu este imediat necesară; tipul II și III are o proastă toleranță clinică, iar intervenția chirurgicală va fi efectuată cu rapiditate, înaintea compromiterii circulației pulmonare; toleranța clinică la tipul IV este proastă, iar intervenția chirurgicală nu mai este posibilă.

Weidman a propus recent o altă clasificare bazată pe raportul dintre rezistențele pulmonare și cele sistemice:

— grupa I: presiune pulmonară medie sub 20 mmHg și raport al rezistențelor normal; fără indicație operatorie;

— grupa II: presiune pulmonară medie peste 20 mmHg, cu raport al rezistențelor normal, sub 0,20;

— grupa III: presiune pulmonară și rezistențe arteriolare pulmonare crescute, cu raport cuprins între 0,20 — 0,49 pentru subgrupa III-a și între 0,50 — 0,69 pentru subgrupa III-b. Aceste forme au un risc operator important și un prognostic ulterior imprevizibil, dependent de reversibilitatea leziunilor arteriolare;

— grupa IV: raport al rezistențelor peste 0,70 care interzice intervenția chirurgicală.

Diagnostic. Închiderea canalului arterial poate fi întîrziată în anumite circumstanțe timp de săptămîni sau chiar luni de zile. Alteori permeabilitatea lui rămîne definitivă. Vom analiza separat tabloul clinic al situațiilor mai sus menționate.

3.3.7.4.1. Închiderea întîrziată a canalului arterial la prematur

După Heymann M. A., 45% din prematurii cu greutate la naștere sub 1750 g au semne clinice evidente de persistență de canal arterial iar 80% din prematurii cu greutate la naștere sub 1200 g au canal arterial permeabil.

Cauza esențială a întîrzierii închiderii canalului arterial este reprezentată de nivelul scăzut al PO_2 arterial, situație frecvent observată la această categorie de copii, consecință a tulburărilor ventilatorii de cauză centrală (imaturitatea centrului respirator, suferință cerebrală), sau a bolilor acute pulmonare (membrană hialină, bronhopneumonie). Contribuie și modificarea presiunilor pulmonare produsă de ventilația asistată sau de oxigenoterapia sub presiune pozitivă continuă, utilizate în tratamentul afecțiunilor mai sus menționate.

Manifestările clinice depind de importanța *shunt*-ului stînga-dreapta și de capacitatea copilului de a se adapta la volumul de sînge suplimentar.

Examenul clinic constată prezența unui suflu sistolic din primele zile de viață, mai evident în spațiul 2 — 3 intercostal stîng parasternal care se accentuează progresiv, extinzîndu-se uneori și în diastolă. Deoarece ameliorarea funcției respiratorii nu este întotdeauna progresivă, ci întreruptă de perioade de deteriorare a funcției pulmonare, *shunt*-ul stînga-dreapta este intermitent și ca urmare și suflul. Componenta pulmonară a zgomotului al 2-lea este moderat accentuată. Dacă *shunt*-ul este suficient de mare, se pot instala semnele clinice ale insuficienței ventriculare: tahicardie, tahipnee, episoade de apnee asociate cu bradicardie, hepatomegalie.

Electrocardiograma nu arată modificări semnificative decît dacă *shunt*-ul persistă timp de mai multe săptămîni, cînd devin evidente semnele de hipertrofie atrială și ventriculară stîngă.

Radiografia cardio-pulmonară. În general dimensiunile cordului sînt normale, cu moderată dilatare atrială și hipertrofie ventriculară stîngă. Vascularizația pulmonară este obișnuit crescută.

Echocardiografia nu arată modificări specifice persistenței de canal arterial, dar orientează asupra importanței *shunt*-ului și exclude alte cardiopatii cu manifestări clinice similare. Se apreciază diametrul atriului stîng în raport

cu diametrul aortei. Un raport > 1,2 (normal = 0,8 — 1) semnifică o dilatare atrială importantă, dovada unui *shunt* stînga-dreapta important, cel mai frecvent determinat la prematur de persistența de canal arterial (fig. 3.138).

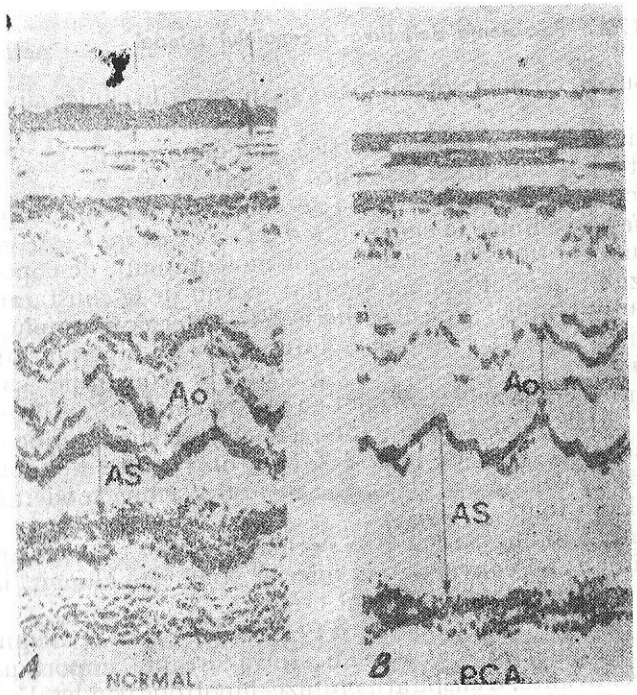


Fig. 3.138. — Echocardiograma modul T M comparative la doi prematuri;

A — normal; B — cu *shunt* stînga-dreapta important printr-un canal arterial permeabil.

Angiocardiografia și cateterismul nu sînt utile decît în situațiile în care tratamentul medical nu este încununat de succes și este luată în discuție necesitatea închiderii chirurgicale.

3.3.7.4.2. Închiderea întîrziată a canalului arterial la nou-născutul la termen

La nou-născutul la termen, închiderea funcțională a canalului arterial este în general completă în prima zi după naștere. Unele condiții (nivel scăzut al PO_2 arterial) pot întîrzia închiderea normală a canalului sau pot redeschide un canal arterial închis funcțional. Aceasta se poate întîmpla în stările asfixice sau în prezența unor boli pulmonare acute. O cauză nepulmonară de hipoxie arterială o reprezintă viața la altitudine crescută (peste 4500 m).

La *auscultație* pot fi percepute două sufluri particulare: un suflu sistolic crescendo sau un suflu continuu cu o componentă crescendo sistolică și descrescendo diastolică, cu sediu în spațiul 2 — 3 intercostal stîng, de intensitate redusă (gradul 1—2/6). Zgomotul II este de intensitate normală.

Electrocardiografia, radiografia cardio-pulmonară și *echocardiografia* nu evidențiază modificări semnificative, iar cateterismul și angiocardiografia nu sînt necesare.

3.3.7.4.3. Persistența definitivă a canalului arterial

Atît la sugar, cît și la copilul mare, manifestările clinice sînt determinate de:

— relația dintre presiunea aortică și pulmonară;
— rezistențele vasculare sistemice și pulmonare;
— capacitatea miocardului de a se adapta la un efort suplimentar.

I. **Manifestări clinice la sugar.** *Canal arterial cu debit moderat.* Tulburările funcționale lipsesc în mod obișnuit, descoperirea cardiopatiei fiind rezultatul unui examen profilat, pornit de la constatarea întîmplătoare a unui suflu sistolic. Pulsul periferic este puternic și amplu, îndeosebi la nivelul arcadei palmare, iar fontanela anterioară este hiperpulsatilă.

Modificarea auscultatorie patognomonică o constituie suflul sistolo-diastolic sau suflul „în tunel", perceput cu maximum de intensitate în regiunea subclaviculară stîngă, cu iradiere interscapulo-vertebrală stîngă. La sugar, componenta sistolică este exclusivă. Zgomotul II este de obicei normal.

Electrocardiograma este normală sau arată semne moderate de hipertrofie ventriculară stîngă.

Radiologic, volumul cardiac este normal sau ușor crescut, arcul mijlociu stîng este rectiliniu sau convex, arcul inferior stîng este alungit, iar circulația pulmonară este normală sau moderat crescută.

Canal arterial cu debit important. Semnele de intoleranță clinică caracteristice *shunt*-ului stînga dreapta important (polipnee, pneumopatii recidivante, transpirații profuze, hipotrofie ponderală, insuficiență cardiacă) se instalează mai mult sau mai puțin precoce, în general după luna a 2-a—a 3-a de viață.

Examenul clinic constată: hiperpulsatilitate arterială periferică de intensitate egală la membrele superioare și inferioare (se exclude astfel o coarctație asociată), hiperpulsatilitatea fontanelei anterioare, regiune precordială hiperdinamică cu șoc apexian coborît, suflu sistolic subclavicular stîng intens, izolat sau urmat de o scurtă componentă diastolică, accentuarea zgomotului II la focarul pulmonarei.

Electrocardiograma, constant perturbată, evidențiază semne de hipertrofie biventriculară, cu predominanță stîngă cînd presiunea pulmonară este moderat crescută, cu predominanță dreaptă în formele cu hipertensiune pulmonară marcată.

Radiografia cardio-pulmonară evidențiază cardiomegalie prin dilatare atrială și ventriculară stîngă. Arcul mijlociu stîng este covex și hiperpulsatil, arterele pulmonare sînt dilatate, iar încărcarea vasculară pulmonară este netă. Tulburările de ventilație (atelectazie, emfizem), produse prin compresie bronșică, sînt frecvent notate (20% din cazuri).

Echocardiografia. Canalul arterial persistent nu se evidențiază direct prin echocardiografie unidimensională, dar este sugerat de prezența semnelor de încărcare volumetrică a ventriculului stîng și de dilatare a atriului stîng. Echocardiografia bidimensională permite evidențierea și măsurarea dimensiunilor canalului arterial prin folosirea anumitor incidențe, iar echocardiografia arterială de contrast aduce informații și asupra importanței *shunt*-ului stînga-dreapta.

Procedeul diagnostic cel mai sigur pentru afirmarea canalului arterial este *cateterismul cardiac*, urmat de angiografie selectivă ventriculară stîngă.

II. **Manifestări clinice la copilul mare.** *Cînd diametrul canalului arterial este mic sau moderat (sub 6 — 7 mm)*, *shunt*-ul este puțin important, presiunile pulmonare sînt puțin modificate, iar răsunetul funcțional este modest. Descoperirea cardiopatiei pornește în astfel de cazuri de la constatarea la un examen sistematic a unui suflu sistolo-diastolic subclavicular stîng, foarte caracteristic. Acest suflu se poate însoți de freamăt în regiunea subclaviculară stîngă. Șocul apexian, crosa aortei în fosa suprasternală și arterele periferice sînt hiperpulsatile. *Electrocardiograma* este normală sau arată moderată supraîncărcare ventriculară stîngă; *radiologic*, volumul cordului este normal sau cu ușoară dilatare a cavităților stîngi și a aortei descendente, iar vascularizația pulmonară este moderat crescută. Elementele clinice și cele furnizate de investigațiile amintite sînt în general suficiente pentru diagnosticul de persistență de canal arterial, investigațiile hemodinamice endocavitare vor fi făcute mai mult ca o măsură de siguranță decît de necesitate, înaintea intervenției chirurgicale.

Cînd diametrul canalului arterial depășește 7 mm shunt-ul stînga-dreapta devine notabil și determină creșterea semnificativă a presiunilor din artera pulmonară, egale uneori cu presiunea sistemică. Și în astfel de cazuri toleranța cardiopatiei este relativ bună, dar hipotrofia staturo-ponderală este frecventă, iar în anamneză se notează pneumopatii repetate, dispnee de efort, palpitații. Suflul continuu subclavicular stîng este intens și aspru, însoțit constant de freamăt, iar zgomotul al II-lea la focarul pulmonarei este accentuat. *Electrocardiograma* (fig. 3.139) evidențiază suprasolicitarea diastolică a ventriculului stîng (unde R ample, unde T ascuțite și asimetrice în derivațiile precordiale stîngi, unde S adînci în precordialele drepte), iar *radiografia* cardio-pulmonară (fig. 3.140) constată dilatarea atriului stîng, ventriculului stîng și aortei ascendente și hipervascularizația pulmonară. *Echocardiografia* unidimensională arată semnele *shunt*-ului stînga-dreapta (dilatarea atriului stîng,

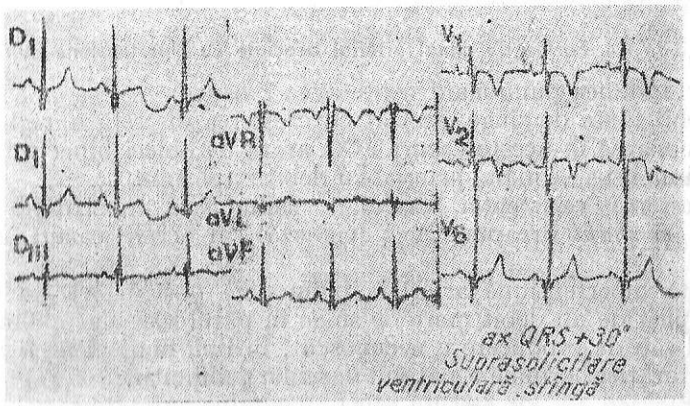


Fig. 3.139. — P.C.A. Electrocardiograma unui copil de 7 ani. Deviere la stînga a axei electrice. Suprasolicitare ventriculară stîngă de tip distolic.

creșterea raportului atriu stîng/aortă, dilatarea ventriculului stîng, dimensiunile normale ale ventriculului drept. Tehnica bidimensională permite evidențierea canalului arterial și măsurarea diametrului intern. *Cateterismul*

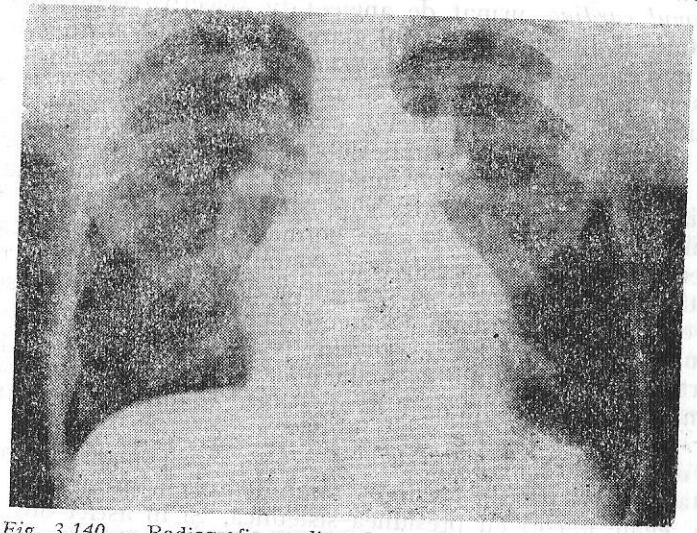


Fig. 3.140. — Radiografia cardio-pulmonară a cazului de mai sus. Se notează: hipertrofia ventriculară stîngă, bombarea arcului mijlociu și hipervascularizația pulmonară.

angiografia vor preciza importanța *shunt*-ului care străbate canalul arterial, valoarea presiunilor pulmonare, caracterul izolat al malformației sau asocierea cu alte defecte structurale cardiace.

3.3.7.4.4. Forme de canal arterial asociate cu hipertensiune pulmonară

Hipertensiunea pulmonară poate avea 2 cauze;

— debit mare de sînge, asociat cu creșterea discretă a rezistenței vasculare pulmonare; în aceste cazuri ECG arată de obicei hipertrofie biventriculară (vezi mai sus „canalul arterial cu debit important");

— creșterea rezistenței vasculare pulmonare (obstrucție vasculară pulmonară) și *shunt* dreapta-stînga (cianoză), în aceste cazuri, ECG arată HVD.

Această hipertensiune arterială pulmonară obstructivă nu este legată în mod simplist de un debit mare de sînge în patul vascular pulmonar. Deși mecanismul său de producere e necunoscut, în linii mari el ar fi în legătură cu lipsa maturației normale a patului vascular pulmonar.

3.3.7.4.5. Tratament

A. *Persistența canalului arterial simptomatic la prematur. Tratamentul general:* restricția lichidelor timp de 72 ore (50 — 100 ml/kg/zi), transfuzii de masă eritrocitară pentru menținerea concentrației de hemoglobină în jurul valorii de 12 g%, oxigenoterapie (menținerea pO_2 la 60 — 85 torr: un pO_2 mai mic nu va stimula constricția canalului și un pO_2 mai mare comportă riscul fibroplaziei retrolentale). Ventilația atificială e necesară în caz de insuficiență respiratorie sau insuficiență

cardiacă congestivă fulminantă (ameliorează oxigenarea, scade hipercapnia și acidoza respiratorie și reduce întoarcerea venoasă la cord).

Tratamentul farmacologic constă în digoxin și diuretice (furosemid singur sau asociat cu un antagonist al aldosteronului).

Închiderea farmacologică a canalului cu indometacin (Sharpe și colab). (în calitate de inhibitor al sintezei de prostaglandine). Medicamentul este eficace la 1/2 din pacienți. Doza 0,1 mg/kg/doză (2 — 3 doze în decurs de 24 ore). Ca efecte secundare se citează: hemoragie masivă gastrointestinală și insuficiență renală.

Ligatura operatorie a canalului rămîne încă (pentru mulți autori) metoda de elecție.

Indicația o constituie prematurii cu insuficiență cardiacă congestivă ce nu răspund la digoxină sau a căror stare pulmonară se agravează (în ciuda tratamentului medical). Ligatura chirurgicală se poate face înainte de vîrsta de o săptămînă a copilului. Rezultatul operației depinde de vîrsta gestațională și de prezența unor boli asociate (MMH, septicemie, enterita ulceronecrotică, hemoragie intracraniană), de calitatea tratamentului chirurgical și a îngrijirii postoperatorii.

B. *Tratamentul PCA la sugarul la termen.* Cînd anomalia nu e simptomatică, ligatura chirurgicală se poate face după vîrsta de 1 an (cînd închiderea spontană e puțin probabilă).

Complicațiile PCA neoperate pot fi: boală vasculară pulmonară progresivă, obstructivă, endocardite bacteriene și, mai rar, insuficiență cardiacă congestivă.

Copiii cu *shunt* mare stînga-dreapta și hipertensiune pulmonară se operează mai devreme (sub 1 an), pentru a împiedica dezvoltarea bolii vasculare pulmonare progresive (obstrucție vasculară pulmonară).

La copiii care au deja o obstrucție vasculară pulmonară, cu un raport rezistență pulmonară/rezistență sistemică mai mare de 0,7 nu se indică ligatura chirurgicală a canalului. În acest caz PCA este singura cale de derivare a sîngelui care limitează întrucîtva gradul hipertensiunii pulmonare.

C. *Tratamentul PCA asociat cu alte anomalii.* Pacienții cu atrezie pulmonară, atrezie tricuspidă, hipoplazie a ventriculului drept sînt dependenți vital de menținerea deschisă a canalului arterial, singura cale prin care se asigură menținerea irigației pulmonare.

La aceștia canalul trebuie menținut deschis cu orice preț (închiderea lui agravează simptomatologia, putînd duce la moarte).

Coceani și Olley (1973) au demonstrat că prostaglandinele din seria E sînt niște relaxanți puternici ai canalului arterial.

Se preferă PGE_1, pentru că este în același timp un mediator al relaxării și un vasodilatator pulmonar. Doza inițială de 0,1 μg/kg/minut în dextroză 5% se perfuzează fie intravenos, fie intraarterial. În timpul perfuziei se supraveghează alura cordului, presiunea arterială, numărul de respirații și temperatura. Perfuzia de prostaglandine E_1 este de mare folos pentru copiii sever bolnavi din categoriile menționate, în stare de hipoxie și acidoză; tratamentul poate fi indicat în așteptarea intervenției chirurgicale (dacă malformația cardiacă asociată este operabilă) sau ca tratament paliativ (cînd intervenția nu e posibilă).

3.3.7.5. FISTULA AORTO-PULMONARĂ („Fereastra" aorto-pulmonară, defectul septal aorto-pulmonar)

Este o malformație cardiacă rară (0,3—2% din totalitatea cardiopatiilor congenitale), mai frecvent observată la sexul masculin (raport 3/1 între cele două sexe), a cărei caracteristică anatomică esențială este reprezentată de comunicarea directă dintre aortă și artera pulmonară, cu sediu imediat deasupra orificiilor sigmoidiene.

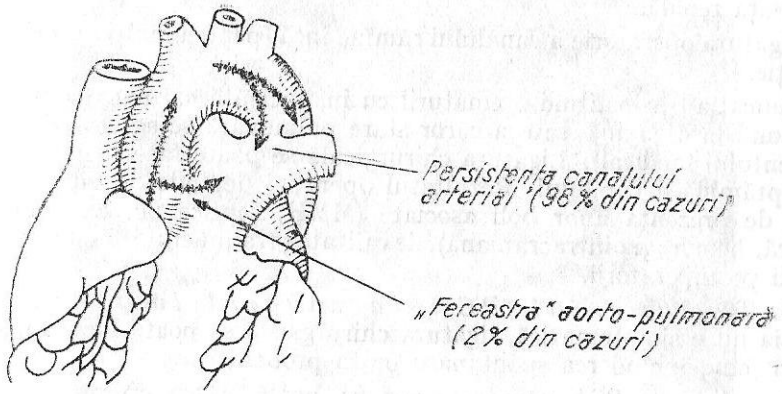


Fig. 3.141. — Sedii anatomice ale comunicărilor aorto-pulmonare.

Din punct de vedere *embriologic*, malformația rezultă (ca și trunchiul arterial comun) dintr-o tulburare de dezvoltare a septului spiralat care separă în mod normal aorta de artera pulmonară.

Fistula (fereastra), cu diametrul cuprins între cîțiva mm și cîțiva cm, rotundă sau ovalară, este situată între fața stîngă a aortei, deasupra emergenței coronarelor și fața dreaptă a arterei pulmonare, sub originea ramului drept, realizîndu-se practic o alipire a celor două vase (fig. 3.141). Distanța fistulei față de orificiile sigmoidiene variază de la cîțiva mm la 2 cm, dar chiar și atunci cînd această distanță este minimă, orificiile aortic și pulmonar sînt întotdeauna distincte și bine conturate, iar septul interventricular este de obicei intact.

La nivelul fistulei se realizează un *shunt* stînga-dreapta sub presiune crescută între aortă și arteră pulmonară. Modificările hemodinamice consecutive acestui *shunt*, a cărui importanță depinde în primul rînd de talia comunicării, constau în:

— încărcare circulatorie pulmonară;
— hipertensiune pulmonară majoră rapid progresivă;
— insuficiență aortică.

Creșterea debitului în circulația pulmonară determină suprasolicitare și hipertrofie atrială și ventriculară stîngă, iar hipertensiunea pulmonară produce hipertrofie ventriculară dreaptă. Debitul obișnuit important și sub presiune crescută al *shunt*-ului duce cu rapiditate la creșterea rezistențelor vasculare pulmonare. Apariția bolii vasculare pulmonare diminuă importanța shunt-ului și crează o discretă desaturare sistemică.

Manifestări clinice. Cardiopatia se evidențiază de regulă precoce, din primele luni de viață. Atrag atenția asupra ei hipotrofia importantă, paloarea, transpirațiile abundente, tabloul clinic de insuficiență cardiacă, declanșat de regulă de un episod infecțios, polipneea, pneumopatiile recidivante.

Examenul clinic evidențiază: hiperpulsatilitate arterială periferică, cardiomegalie cu regiune precordială hiperdinamică, suflu sistolic de intensitate variabilă, de obicei moderată, cu maximum de intensitate în spațiul 2—3 intercostal stîng, accentuarea zgomotului II la focarul pulmonarei. Dacă defectul este mic și rezistența pulmonară apropiată de normal, suflul este continuu, sistolodiastolic, iar zgomotul II este de intensitate normală.

Examenul radiologic constată cardiomegalie, de obicei importantă, bombarea arcului mijlociu stîng, dilatarea arterelor pulmonare și hipervascularizație pulmonară. Pediculul vascular este însă strîmtat, iar în 1/6 din cazuri, crosa aortei este situată în dreapta traheei.

Modificările electrocardiografice depind de importanța *shunt*-ului și a presiunilor pulmonare. Traseul electrocardiografic este normal sau cu semne moderate de hipertrofie ventriculară stîngă cînd diametrul fistulei este mic, iar *shunt*-ul este moderat. Dacă *shunt*-ul este notabil, apar semne de hipertrofie biventriculară, cu predominanța celei stîngi cînd presiunile pulmonare sînt normale sau puțin crescute, cu predominanța celei drepte (sau dreaptă exclusivă) cînd presiunile pulmonare sînt crescute semnificativ.

Echocardiografia constată în mod obișnuit semne de *shunt* stînga-dreapta important: atriu stîng dilatat, sept interventricular hiperchinetic. Evocatoare pentru diagnostic, atunci cînd poate fi pusă în evidență, este dilatarea aortei ascendente. În toate cazurile este obligatorie înregistrarea distinctă a aparatului valvular semilunar aortic și pulmonar.

Cateterismul cardiac evidențiază existența unui *shunt* important la nivelul arterei pulmonare, creșterea presiunilor pulmonare, frecvent egale cu presiunea sistemică, precum și creșterea marcată a rezistențelor pulmonare. Patognomonică pentru diagnostic este trecerea sondei din artera pulmonară în aorta ascendentă și apoi spre crosă sau spre valvele sigmoide aortice.

Angiografia arterială retrogradă relevă trecerea substanței de contrast de la rădăcina aortei și din aorta ascendentă în trunchiul arterei pulmonare.

Tratament. În absența tratamentului chirurgical, evoluția fistulei aorto-pulmonare este constant fatală, fie prin insuficiență cardiacă congestivă ireductibilă (în perioada de sugar), fie prin boală vasculară obstructivă pulmonară. Toți bolnavii la care fistula are un diametru de 1 cm sau mai mult mor înaintea vîrstei de 20 ani (Kirklian, Pacifico A.D.). Ca atare, orice fistulă aorto-pulmonară odată diagnosticată trebuie operată, exceptînd formele cu hipertensiune pulmonară obstructivă constituită.

Procedeul de secțiune a fistulei și de refacere separată a aortei și pulmonarei este greoi și periculos (hemoragii peroperatorii, repermeabilizări ale fistulei).

Tehnica de elecție este reparația completă pe cord deschis. Plasarea unei piese obliterante (petic de teflon sau de dacron) pe locul fistulei sau simpla sutură a defectului, armată cu petice de teflon, sînt procedeele cele mai sigure, iar rezultatele la distanță sînt favorabile.

3.3.7.6. ÎNTOARCEREA VENOASĂ PULMONARĂ ANORMALĂ

Cuprinde un grup de cardiopatii congenitale rezultate din anomalii de drenaj ale venelor pulmonare, deversate parțial sau total în atriul drept sau într-o venă tributară acestuia.

Frecvența lor reală este greu de apreciat deoarece studiile anatomice și clinice pierd adeseori formele foarte grave care exitează rapid după naștere și pe cele cu toleranță clinică perfectă.

Embriologia sistemului venos pulmonar. Primele vene pulmonare se constituie într-un plex care se drenează în diferiți afluenți ai sinusului venos și în principal în venele cave anterioare. Ulterior, o evaginare a peretelui dorsal al atriului comun se individualizează ca venă pulmonară primitivă, incorporată progresiv în cursul dezvoltării atriului stîng în peretele atrial. În același timp, conexiunile cu sistemul venelor cardinale și ombilico-viteline dispare. Încorporarea venei pulmonare primitive se continuă pînă la naşterea celor două trunchiuri, drept și stîng, care ajung să se deschidă direct în atriu. În final, cele 4 vene pulmonare se deschid direct și separat în atriul stîng.

Multiplicitatea drenajului venos pulmonar primitiv explică numeroasele varietăți anatomice de întoarcere venoasă pulmonară anormală:

— dezvoltarea exagerată către stînga a septului interatrial face ca trunchiul venos pulmonar să se deschidă în atriul drept;

— involuția precoce a venei pulmonare primitive impune păstrarea conexiunilor venelor pulmonare cu sistemul venelor cardinale și ombilico-viteline determinînd întoarcerea venoasă pulmonară anormală în vena cavă superioară și respectiv întoarcerea venoasă pulmonară anormală subdiafragmatică;

— încorporarea incompletă a venei pulmonare primitive în atriul stîng realizează cordul triatrial.

3.3.7.6.1. Întoarcerea venoasă pulmonară anormală totală

Este o cardiopatie rară (2%) rezultată din drenajul anormal al tuturor venelor pulmonare în atriul drept sau într-o venă tributară acestuia. Pentru asigurarea circulației sistemice este obligatorie existența unei comunicări interatriale.

Anatomie patologică. Drenajul anormal al venelor pulmonare în atriul drept se poate realiza supra-, retro- sau subcardiac.

Drenajul supracardiac (55% din cazuri) reunește venele pulmonare pe fața anterioară a inimii într-un trunchi colector care se varsă în vena cavă superioară, direct sau prin intermediul venei cardinale ascendente și trunchiul brahiocefalic stîng (fig. 3.142 A).

Drenajul retrocardiac (25—30% din cazuri), reunește venele pulmonare într-un tub colector care se varsă în sinusul coronar sau direct în atriul drept (fig. 3.142 B și C).

Drenajul infracardiac (12% din cazuri) reunește venele pulmonare într-un tub colector care se varsă fie în vena cavă inferioară, fie în sistemul port (fig. 3.142 D).

În 10—12% din cazuri, venele pulmonare se deschid separat la diferite niveluri în sistemul cav superior, inferior sau în atriul drept.

Pe traiectul de întoarcere a venelor pulmonare, se notează recvent obstacole, ca urmare a unor stenoze organice la deschiderea în sistemul venos sistemic, pe traiectul lung, subțire și sinuos al colectorului, sau prin comprimarea acestuia de către elementele pediculului hilului pulmonar stîng.

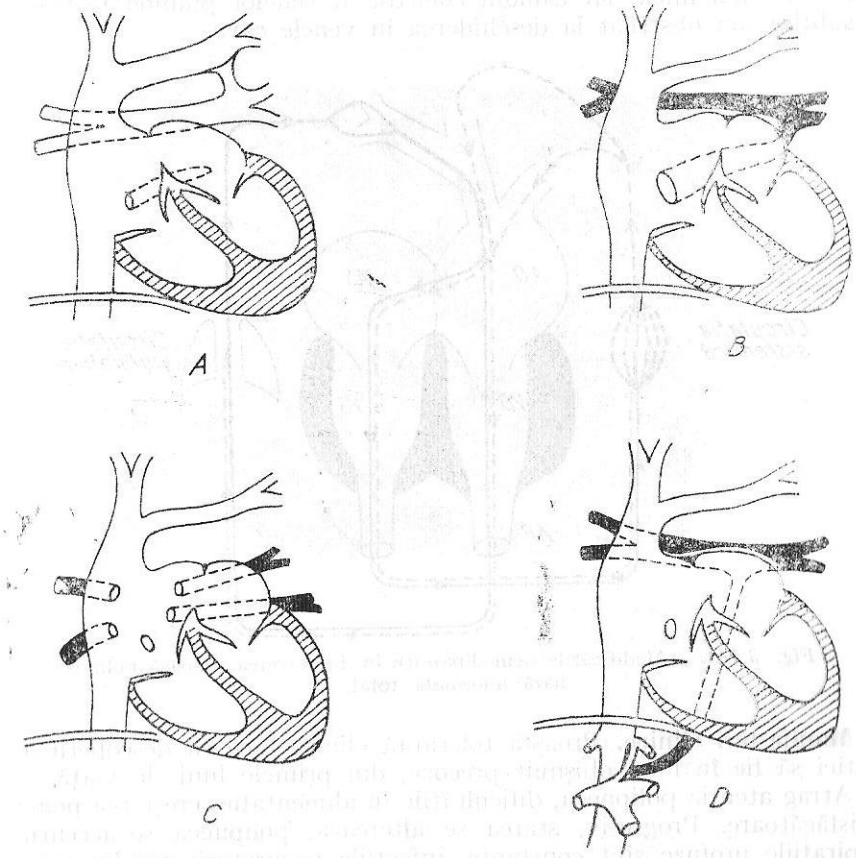


Fig. 3.142. — Tipuri anatomice de întoarcere venoasă pulmonară anormală totală.

În 2/3 din cazuri, întoarcerea venoasă pulmonară anormală totală este o malformație, cardiacă izolată, alteori se asociază cu defectul septal atrial, cu tetralogia Fallot sau cu alte anomalii complexe.

Fiziopatologie. Drenajul anormal al tuturor venelor pulmonare în atriul drept sau într-o venă tributară acestuia realizează un important *shunt* stînga-dreapta, care determină creșterea semnificativă a debitului care traversează inima dreaptă și a presiunilor pulmonare.

Shunt-ul se face sub presiune joasă, ceea ce nu explică precocitatea apariției hipertensiunii arteriale pulmonare, frecvent observată în această cardiopatie. Contribuie probabil la apariția hipertensiunii arteriale pulmonare debitul important care străbate circulația pulmonară, precum și obstrucția la drenajul venelor pulmonare în atriul drept sau în venele cave. Pentru ca supraviețuirea să fie posibilă, este obligatorie existența unei comunicări

interatriale prin care o parte din amestecul de sînge oxigenat și neoxigenat din atriul drept să ajungă în cavitățile stîngi și apoi în circulația sistemică (fig. 3.143).

Cardiopatia este cu atît mai prost tolerată cu cît comunicarea interatrială este mai mică, iar canalul colector al venelor pulmonare mai lung, mai subțire sau obstruat la deschiderea în venele cave.

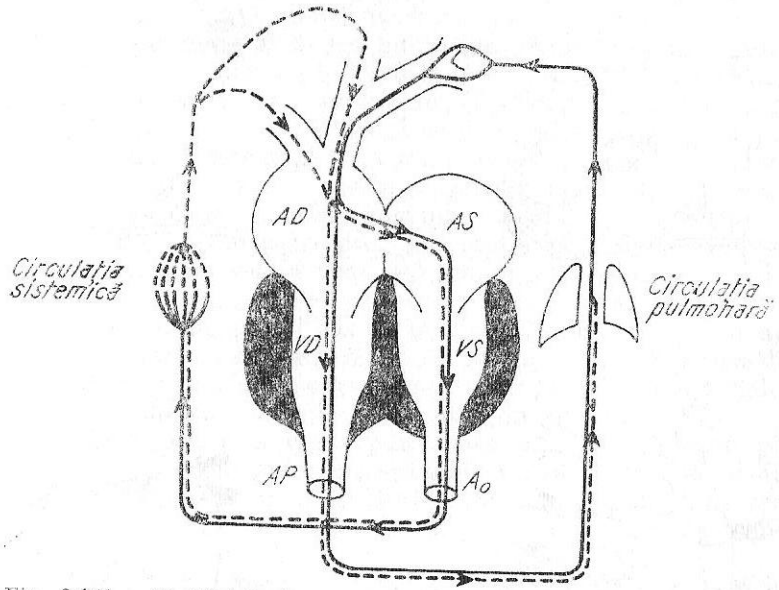


Fig. 3.143. — Modificările hemodinamice în întoarcerea venoasă pulmonară anormală total.

Manifestări clinice. Proasta toleranță clinică face ca descoperirea cardiopatiei să fie în mod obișnuit precoce, din primele luni de viață.

Atrag atenția polipneea, dificultățile în alimentație, creșterea ponderală nesatisfăcătoare. Progresiv, starea se alterează, polipneea se accentuează, transpirațiile profuze sînt constante, infecțiile respiratorii recidivează frecvent și insuficiența cardiacă apare înaintea vîrstei de 6 luni. În absența insuficienței cardiace, cianoza este discretă. Aspectul clinic este deci de *shunt* stînga-dreapta prost tolerat.

Auscultația cardiacă descoperă uneori un suflu sistolic de intensitate moderată, cu maximum în spațiul 2-3 intercostal stîng, iar zgomotul II este accentuat la focarul pulmonarei. Uneori poate fi înregistrat și un suflu dulce subclavicular stîng, în absența canalului arterial.

Apariția insuficienței cardiace se însoțește de hepatomegalie, edeme periferice și distensia juguralelor.

Electrocardiograma evidențiază devierea axei electrice către dreapta, hipertrofie atrială și ventriculară dreaptă notabilă, cu unde P înalte în D_2, D_3, unde R ample în derivațiile precordiale drepte, aspect qR în V_6R și V_1 și bloc minor de ramură dreaptă.

Semne radiologice. Cordul este de cele mai multe ori mărit de volum, iar plămînii sînt hipervascularizați, dovadă a debitului crescut care îi străbat. Cavitățile stîngi fiind de dimensiuni normale, mărirea de volum a inimii rezultă din dilatarea atriului drept, ventriculului drept și a trunchiului arterei pulmonare.

Pot evoca forma anatomică de întoarcere venoasă pulmonară anormală totală:

— dilatarea venei cave superioare drepte, în caz de deschidere la acest nivel a trunchiului venos colector;

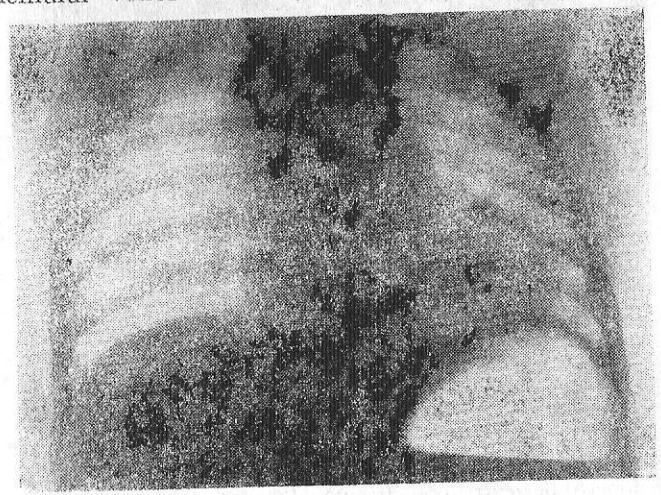


Fig. 3.144. — Întoarcere venoasă pulmonară anormală totală. Radiografie cardio-pulmonară la un sugar de 1 an. Imagine de „om de zăpadă" realizată de dilatarea venei cave superioare. Cardiomegalie prin dilatarea atriului drept și hipertrofie ventriculară dreaptă. Vascularizație pulmonară crescută.

— aspectul de „om de zăpadă" sau de „cifra 8", cînd colectorul comun se varsă prin vena cardinală ascendentă în trunchiul venos nenumit și apoi în vena cavă superioară stîngă (fig. 3.144).

În fața unei cardiopatii congenitale cu shunt *S-D prost tolerat cu discretă cianoză, fără sufluri semnificative sau cu discret suflu sistolic, la care arcul mijlociu stîng nu bombează, dar este prezentă cardiomegalia și hipervascularizația pulmonară, iar pe ECG se notează hipertrofie atrială și ventriculară dreaptă, diagnosticul cel mai probabil este întoarcerea venoasă pulmonară anormală.*

În formele de întoarcere venoasă pulmonară anormală totală cu stenoză sau compresiunea trunchiului colector, îndeosebi în formele infracardiace, cordul este de dimensiuni normale, dar cîmpurile pulmonare au un aspect reticulat, pseudogranulic, datorat stazei venoase pulmonare.

Echocardiografie. Echocardiograma arată semne de supraîncărcare diastolică a ventriculului drept, constînd în creșterea dimensiunilor telediastolice ale ventriculului drept și a amplitudinii de deschidere a valvei tricuspide, mișcare anormală a septului interventricular de tip A sau B,

dilatare marcată a arterei pulmonare (diametru superior aortei). Cavităţile stîngi sînt de dimensiuni normale (fig. 3.145).

Trunchiul venos colector anormal este uneori vizibil înapoia atriului stîng, îndeosebi în formele de întoarcere venoasă pulmonară anormală totală cu drenaj supra- sau infracardiac.

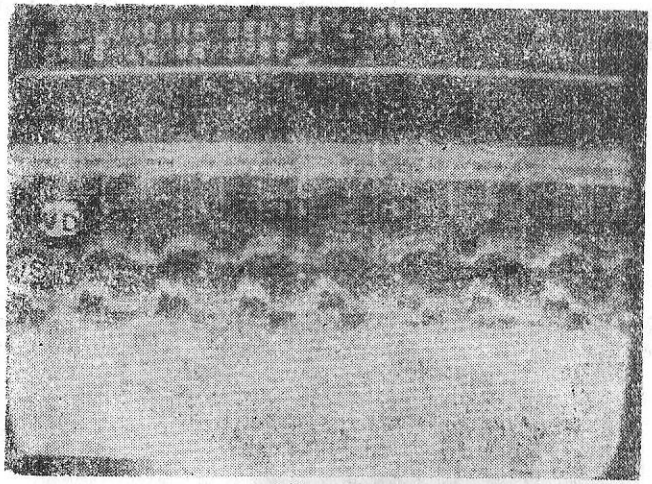


Fig. 3.145. — Întoarcere venoasă pulmonară anormală totală. Echocardiografie modul T M la un sugar de 1 an. Dilatare şi hipertrofie ventriculară dreaptă. Mişcare paradoxală a septului interventricular.

Cateterism şi angiocardiografie. În întoarcerea venoasă pulmonară anormală totală, trecerea sondei din atriul drept în atriul stîng este obişnuită, iar de la acest nivel nu poate fi cateterizată nici o venă pulmonară. În formele supra- şi retrocardiace, colectorul comun poate fi uneori cateterizat, traiectul sondei fiind evocator.

Argumentul esenţial pentru diagnostic este adus de oximetrie care constată o îmbogăţire masivă în oxigen la nivelul de vărsare a colectorului venos în vena cavă superioară, atriul drept sau vena cavă inferioară (conţinut de oxigen de 90% şi chiar peste). Saturaţia în oxigen în artera pulmonară este de asemenea crescut, depăşind adesea saturaţia în oxigen a sîngelui arterial sistemic.

Presiunea pulmonară este întotdeauna crescută. Gradul hipertensiunii pulmonare este variabil, dar în 2/3 din cazuri depăşeşte 50 mm Hg. Această hipertensiune pulmonară este consecinţa debitului pulmonar crescut, care depăşeşte în 1/2 din cazuri 10 l.

Injectarea substanţei de contrast în artera pulmonară permite opacifierea venelor pulmonare, colectorul şi locul lui de vărsare în sistemul cardiovascular drept.

Evoluţia spontană a acestei cardiopatii este severă, îndeosebi în formele infracardiace, în care supravieţuirea este de scurtă durată (6—8 săptămîni).

Prognosticul este mai bun în formele supra- sau infracardiace, fără obstacol pe calea trunchiului colector. Şi în aceste cazuri, mai devreme sau mai tîrziu, apare insuficienţa cardiacă intratabilă sau hipertensiunea pulmonară.

Severitatea evoluţiei spontane face indispensabilă intervenţia chirurgicală, cît mai devreme după stabilirea diagnosticului.

3.3.7.6.2. Întoarcerea venoasă pulmonară anormală parţială (I.V.P.A.P.)

Întoarcerea venoasă pulmonară anormală parţială corespunde drenajului venos al unui lob pulmonar, mai frecvent cel drept, în atriul drept sau într-unul din afluenţii lui (vena cavă superioară, vena cavă inferioară, vena cavă superioară stîngă, sinus coronar).

Anatomie patologică. Se descriu 4 tipuri de întoarcere venoasă pulmonară anormală parţială:

- IVPAP superioară sau totală dreaptă în vena cavă superioară;
- IVPAP superioară sau totală dreaptă în atriul drept;
- IVPAP superioară sau totală dreaptă în vena cavă inferioară;
- IVPAP superioară sau totală stîngă în trunchiul brahiocefalic stîng.

Malformaţia survine izolat sau se asociază cu alte anomalii cardiace, cel mai frecvent (15% din cazuri) cu defectul septal atrial.

Pe serii anatomice, incidenţa malformaţiei este de 0,6—0,7% (Hughes, Rumore, Healy), mai mare decît cea observată pe serii clinice, ceea ce arată că un număr semnificativ de cazuri nu sînt cunoscute clinic.

Fiziopatologie. IVPAP generează un *shunt* stînga-dreapta ale cărui consecinţe hemodinamice depind de importanţa teritoriului pulmonar drenat şi de asocierea eventuală cu o comunicare interatrială (care accentuează *shunt*-ul stînga-dreapta).

Manifestări clinice. Simptomatologia funcţională este în general discretă. Atrag atenţia dispneea de efort şi pneumopatiile repetitive. Cianoza este de obicei absentă, notîndu-se mai frecvent la adult, cînd apar modificări ale patului vascular pulmonar. Diferenţierea de o comunicare interatrială de tip *ostium secundum* este dificilă, mai ales că şi auscultaţia notează un suflu sistolic de intensitate moderată la focarul pulmonarei şi dedublarea fixă a zgomotului II, iar ECG, examenul radiologic şi echocardiografia constată modificări corespunzătoare unui *shunt* stînga-dreapta. Sugerează însă, diagnosticul de IVPAP hipervascularizaţia pulmonară localizată în teritoriul anormal drenat, precum şi anomaliile marginii externe ale venei cave superioare.

Cateterismul permite evaluarea precisă a anomaliilor de drenaj venos. Traiectul cateterului este caracteristic cînd pătrunde dintr-una din venele cave direct într-o venă pulmonară. Presiunile în cavităţile cardiace drepte şi în artera pulmonară sînt normale sau puţin crescute, chiar şi în cazurile în care se asociază comunicarea interatrială.

Oximetria arată o îmbogăţire în oxigen a sîngelui la nivelul implantării venei pulmonare anormale într-una dintre venele cave.

Injectarea unui indicator colorant în artera pulmonară dreaptă, apoi în artera pulmonară stîngă permite aprecierea separată a întoarcerilor venoase pulmonare şi integritatea septului interatrial.

Angiocardiografie. Injectarea substanţei de contrast în ventriculul drept sau în artera pulmonară vizualizează în proiecţia postero-anterioară întoarcerea venoasă pulmonară anormală parţială şi îndeosebi drenajele în

cele două vene cave. Mai greu de evidențiat este drenajul venelor pulmonare în atriul drept.

Injectarea selectivă a substanței de contrast în artera pulmonară de partea opusă drenajului pulmonar anormal permite și evidențierea unei comunicări interatriale asociate.

Manifestări particulare unor forme anatomice de IVPAP. *Sindromul iataganului* (du cimeterre, al lui Halasz), asociază:

— IVPAP a celor două vene pulmonare drepte sau numai a venei pulmonare drepte superioare,

— dextroversie cardiacă,

— hipoplazie de grade variate a plămînului drept, anomalii ale segmentării bronșice și a circulației arteriale pulmonare, cu vascularizația de origine aortică a bazei plămînului drept,

— bronșiectazia (mai rar).

Shunt-ul realizat de IVPAP este moderat și bine tolerat în majoritatea cazurilor.

Descoperirea asociației malformative este rezultatul investigațiilor pneumopatiei recidivante frecvent constatată la acești copii, sau a unui examen radiologic sistematic.

Electrocardiografic se asociază semne de suprasolicitare dreaptă cu semne de dextroversie cardiacă (unde Q în D_1 și aVL, deviație către dreapta a zonei de tranziție în derivațiile precordiale).

Radiografia pulmonară de față arată, în cazurile tipice, o opacitate alungită, convexă, care merge în lungul arcului inferior drept pînă la unghiul

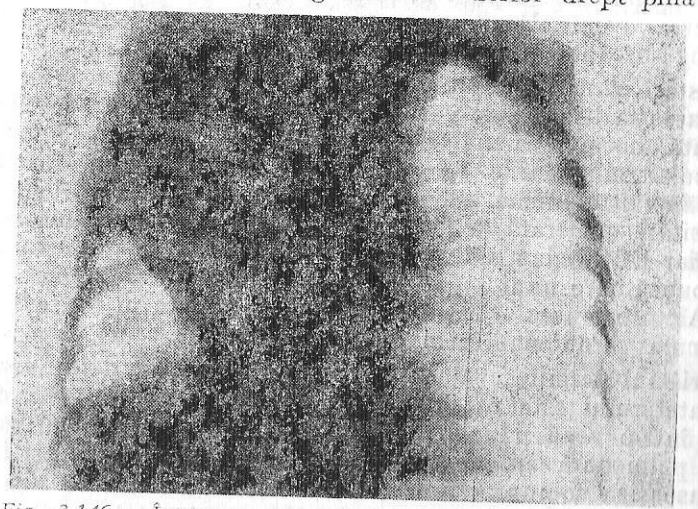


Fig. 3.146. — Întoarcere venoasă pulmonară anormală parțială. Radiografie cardio-pulmonară la un sugar de 11 luni. Hipoplazia lobului superior drept. În opacitatea pulmonară corespunzînd hipoplaziei și în lobul inferior drept se suprapune o opacitate în bandă care ajunge pînă în unghiul cardio-frenic, corespunzînd venei pulmonare drepte care se drenează în vena cavă inferioară.

cardiofrenic drept, corespunzînd venei pulmonare drepte care se drenează în vena cavă inferioară (fig. 3.146). Forma particulară a acestei opacități (de iatagan) a dat numele sindromului.

Cateterismul (traiectul particular al cateterului din vena cavă inferioară într-o venă pulmonară dreaptă și îmbogățirea conținutului de oxigen la un anumit nivel în vena cavă inferioară) și mai ales *angiocardiografia* (injectarea substanței de contrast în artera pulmonară evidențiază drenajul anormal al venei pulmonare drepte în vena cavă inferioară) confirmă diagnosticul.

Chiar în cazurile bine tolerate, corecția chirurgicală este obligatorie dat fiind riscul de cardiomegalie și hipertensiune arterială pulmonară pe care îl poate genera evoluția în timp a cardiopatiei.

Tratament. În esență, tratamentul IVPA (totală sau parțială) este chirurgical și urmărește refacerea conexiunilor normale între venele pulmonare și atriul stîng. Intervenția se face sub circulație extracorporeală și hipotermie, tehnica variind în funcție de forma anatomică.

În formele supra- și infracardiace de IVPAT se anastomozează fața anterioară a colectorului venos pe fața posterioară a atriului sting. La sugarul mic, comunicarea interatrială este lăsată permeabilă, iar colectorul nu este secționat în aval de anastomoză decît în formele infracardiace. Într-o a doua etapă, după depășirea perioadei de sugar se definitivează corecția malformației.

În formele intracardiace se reface septul interatrial incluzînd sinusul coronar sau deschiderea venelor pulmonare în atriul stîng.

Corectarea IVPA superioară sau totală dreaptă în vena cavă superioară se realizează prin dirijarea venei pulmonare anormale în atriul stîng, după închiderea comunicării interatriale obișnuit asociate.

IVPA superioară sau totală dreaptă în vena cavă inferioară se corectează prin anastomozarea trunchiului venelor anormale la atriul stîng prin intermediul unui tub de dacron trecut prin atriul drept. Cînd se asociază și anomalii vasculare bronșice, bronșiectazie și hipoplazie pulmonară dreaptă (sindromul iataganului), se impune lobectomie sau pneumectomie dreaptă.

Corectarea IVPAP în atriul drept se realizează prin refacerea septului interatrial și includerea sinusului coronar sau a venelor pulmonare anormale în atriul stîng.

IVPAP stîngă în trunchiul branhiocefalic stîng se corectează prin anastomoza venei verticale stîngi în atriul stîng.

3.3.8. CARDIOPATII FĂRĂ SHUNT-URI

3.3.8.1. COARCTAȚIA AORTEI

Coarctația aortei reprezintă o stenoză de grade variate a aortei, localizată în mod obișnuit în zona istmului, sub locul de origine al arterei subclavii stîngi, în zona de implantare a canalului arterial. Este o cardiopatie congenitală relativ frecventă (7—10% din ansamblul cardiopatiilor congenitale), care survine cu precădere la copii de sex masculin (2/1 raport între cele două sexe). Preponderența masculină este observată pentru coarctația izolată la copilul mare, pentru că în perioada de sugar, repartiția pe sexe a cardiopatiei este aproximativ egală (vezi 2.11. 2.4.2).

Embriologie și anatomie. Mecanismul de producere al coarctației este necunoscut. Pentru explicarea apariției ei sînt propuse mai multe ipoteze:

— defect de segmentare a unui arc aortic,

— persistența anormală a unui țesut secundar migrării cefalice a arterei subclavii stîngi între a 6-a și a 10-a săptămînă de viață intrauterină,

— diminuarea fluxului sangvin prin segmentul aortic cuprins între originea arterei subclavii stîngi și inserția canalului arterial în timpul vieții fetale. În această perioadă de viață, sîngele provenit din vena cavă inferioară este îndrumat prin intermediul *cristei dividens* prin *foramen ovale* către atriul stîng, ventriculul stîng, aorta ascendentă și de aici în vasele brahiocefalice. Doar o mică parte din acest sînge trece prin istmul aortic. Sîngele din vena cavă inferioară ajunge în atriul drept, în ventriculul drept și apoi în artera pulmonară. Cea mai mare parte a acestui sînge (90%) este îndrumat prin canalul arterial către aorta descendentă. După naștere și închiderea canalului arterial, fluxul sangvin prin istmul aortic crește și determină majorarea diametrului aortei la acest nivel. În coarctație este posibilă o exagerare a stagnării relative a sîngelui la nivelul istmului. Absența stimulului produs de fluxul sangvin va împiedica o bună dezvoltare a istmului.

Nu se poate afirma coarctația decît atunci cînd lumenul aortic este redus cu cel puțin 50%, ceea ce corespunde la o reducere a diametrului de aproximativ 80%. Stenoza este adesea importantă, uneori pînă la întreruperea completă a lumenului, iar segmentul stenozat este de lungime variabilă, de la cîțiva mm la mai mulți cm. Aorta substricturală este adesea dilatată. Cordul este mărit prin hipertrofie ventriculară stîngă importantă.

Canalul arterial sau ligamentul arterial sînt situate deasupra, sub sau în zona stenozată. Dacă stenoza este întinsă și situată în *amonte* de canalul arterial, este cunoscută sub denumirea de coarctație de tip infantil sau preductală (fig. 3.147). Dacă este abruptă și situată în *aval* de canalul arterial este de tip adult sau postductală (fig. 3.148).

La examenul microscopic, intima este îngroșată și media deformată. Este de presupus că această reacție este determinată de jetul de sînge ieșit prin zona strîmtorată a aortei care modifică intima imediat distal coarctației.

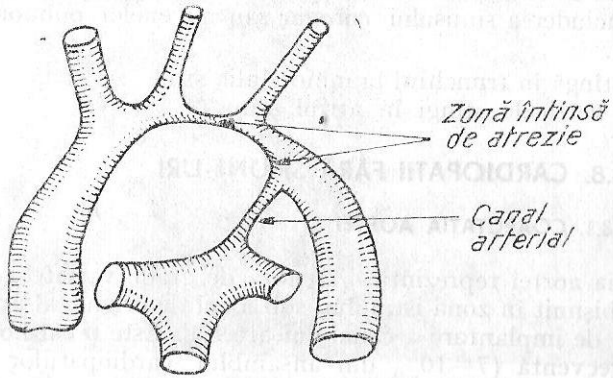


Fig. 3.147. — Coarctație preductală.

Lipsa țesutului elastic în această zonă favorizează apariția anevrismului sacciform. În plus, această zonă este locul de predilecție al aortitelor bacteriene.

Pentru a suplea zona stenozată se dezvoltă circulația colaterală între ramurile arterelor subclavii și arterelor mamare interne. Această circulație colaterală cunoaște o dezvoltare extensivă în viața fetală dacă coarctația este postductală. Dacă coarctația este preductală, copilul se naște fără circulație colaterală adecvată și după închiderea canalului arterial survine cu rapiditate insuficiența cardiacă.

Foarte frecvent, și mai ales la sugar, coarctația se asociază cu alte malformații cardiace sau extracardiace. Practic, toate malformațiile cardiace

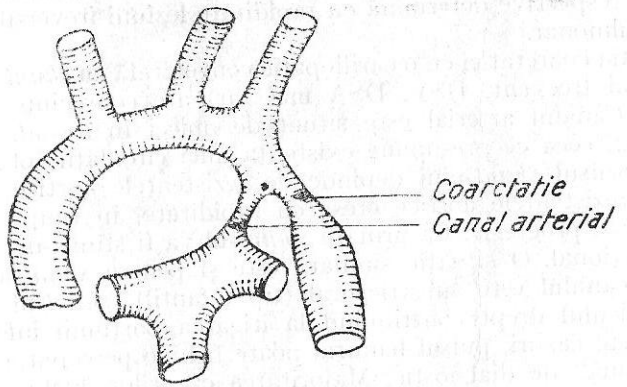


Fig. 3.148. — Coarctație postductală.

pot coexista cu coarctația aortică. Persistența canalului arterial este asociația cea mai frecventă, dar cu o incidență crescută mai sînt descrise defectul septal interventricular, anomaliile aparatului valvular aortic (bicuspidie, insuficiență, stenoză valvulară sau subvalvulară), transpoziția de mari vase. Malformațiile extracardiace se observă la 7—10% din cazuri, cele mai frecvente fiind: sindromul Turner, anomaliile renale sau oculare.

Fiziopatologie. Coarctația constituie un obstacol mecanic în calea fluxului sangvin aortic, avînd drept consecințe hemodinamice:

a) hipertensiunea arterială în *amonte* de obstacol, adică în arterele care irigă extremitatea cefalică .și membrele superioare;

b) hipotensiunea arterială în teritoriul din *aval*, corespunzînd arterelor abdomenului și membrelor inferioare;

c) hipertrofie ventriculară stîngă (pentru a face față obstacolului în calea fluxului de ejecție ventricular);

d) dezvoltarea unei circulații colaterale între arterele subclavii și mamare interne, care să asigure o irigare satisfăcătoare a teritoriilor din *aval* de obstacol. Compensarea realizată este de obicei suficientă și în aceste cazuri simptomatologia subiectivă la copilul mare este minimă sau chiar absentă, iar dezvoltarea somatică este normală. Dacă circulația colaterală este insuficientă, prognosticul vital este rezervat. Această situație apare mai ales în formele preductale de coarctație (tip infantil). Explicația pentru acest fenomen a fost dată încă din 1935 de către Ballantyne. În coarctația postductală (de tip adult), supraviețuirea *in utero* implică dezvoltarea unei rețele anastomotice, care să asigure perfuzarea teritoriului aortei descendente. Această rețea permite adaptarea după naștere la noile condiții hemodinamice. În coarctația preductală (de tip infantil), în timpul vieții fetale, aorta pînă la zona stenozată este irigată de sîngele provenit din ventriculul stîng, iar

canalul arterial irigă aorta descendentă. Absența stimulilor pentru generarea circulației vicariante împiedică apariția și dezvoltarea ei. Insuficiența circulației colaterale face ca după naștere, după închiderea canalului arterial, să apară insuficiența ventriculară stîngă,

e) Presiunea în atriul stîng și în capilarele pulmonare este crescută, reflectînd creșterea presiunii telediastolice ventriculare stîngi. Hipoxia generată de staza venoasă crește și ea rezistența arteriolelor pulmonare. Persistența fenomenelor respective determină cu rapiditate leziuni ireversibile ale patului arteriolar pulmonar.

Asociația coarctației cu o cardiopatie congenitală cu *shunt* stînga-dreapta (PCA cel mai frecvent, DSV, DSA mai rar) are consecințe hemodinamice importante. Canalul arterial este situat de obicei în *amonte* de coarctație (de tip adult), ceea ce presupune existența unei circulații colaterale precoce dezvoltate. Sensul *shunt*-ului depinde de rezistențele aortice și pulmonare. La naștere, rezistențele aortice cresc cu rapiditate, în timp ce rezistențele pulmonare scad progresiv. Ca urmare, *shunt*-ul va fi stînga-dreapta sau echilibrat bidirecțional. O situație similară este și pentru *shunt*-ul din DSV și DSA. Dacă canalul este substrictural (tip infantil), *shunt*-ul este dreapta-stînga, ventriculul drept contribuind la irigarea porțiunii inferioare a corpului. În aceste cazuri, pulsul femural poate fi bine perceput, ceea ce constituie o „capcană" de diagnostic. Majoritatea cazurilor evoluează rapid spre insuficiență cardiacă neonatală fatală.

Diagnostic. Indiferent de vîrsta copilului și de tipul de coarctație, două elemente sînt relativ constante și esențiale pentru diagnostic:

— diminuarea pînă la dispariție a pulsului femural,

— tensiune arterială crescută la membrele superioare, peste valorile normale vîrstei respective.

În perioada de sugar, coarctația aortei izolată sau asociată cu alte malformații cardiace, crează probleme dificile de diagnostic și tratament. La copilul mare, cardiopatia este în general izolată și bine tolerată, iar diagnosticul este mai ușor.

3.3.8.1.1. Manifestări clinice la sugar

La această vîrstă, evidențierea cardiopatiei congenitale este precoce (de obicei în prima lună de viață), prin insuficiență cardiacă severă, precipitată uneori de o afecțiune respiratorie acută.

Diagnosticul de coarctație este sugerat de palparea minuțioasă a pulsului la cele 4 membre. Pulsul humeral și radial este bine perceput, în timp ce pulsul femural și pedios este slab sau chiar absent. Această observație trebuie să alerteze clinicianul asupra posibilității coarctației, impunîndu-se măsurarea tensiunii arteriale la cele 4 membre. Poate fi utilizată metoda cu ultrasunete Doppler sau metoda „flush". Un gradient de presiune de 20 mmHg sau mai mult între membrele superioare și inferioare constituie un argument serios pentru diagnosticul de coarctație. Gradientul de presiune menționat lipsește atunci cînd coarctația se asociază cu DSV sau/și cu PCA distal de coarctație, sau în insuficiența cardiacă severă (defect de pompă).

Auscultația este de multe ori săracă: se percepe un suflu sistolic cu maximum în spațiul 2—3 intercostal stîng parasternal, cu transmisie inter-

scapulovertebrală. Caracteristicile suflului sînt însă serios influențate de prezența malformațiilor cardiace asociate (PCA, DSV, DSA, anomalii ale aparatului valvular aortic sau mitral etc.)

Examenul radiologic cardio-pulmonar evidențiază cardiomegalie cu bombarea arcului inferior stîng. Indicele cardio-toracic depășește valorile

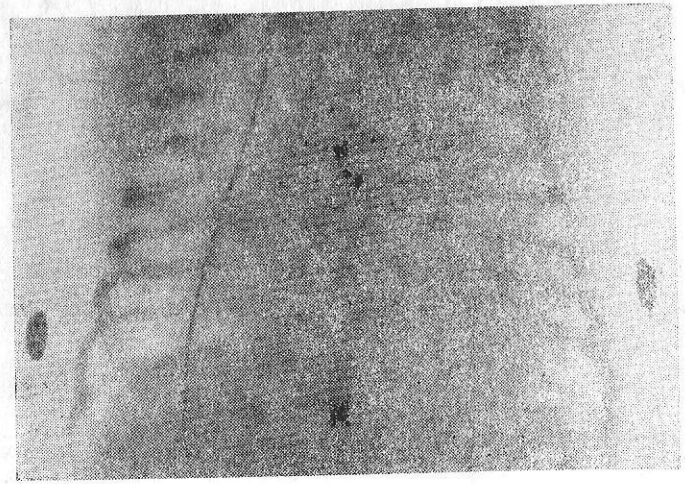


Fig. 3.149. — Coarctație izolată la un nou-născut de 10 zile. Radiografie cardio-pulmonară. Cardiomegalie globală. Vascularizație pulmonară crescută.

normale, în special în cazurile de coarctație asociată cu alte malformații cardiace. Transparența pulmonară este de obicei scăzută cu vascularizație pulmonară crescută (fig. 3.149).

Modificări electrocardiografice. Dacă coarctația este singurul defect cardiac, electrocardiograma arată în primele luni de viață deviația axei QRS spre dreapta și suprasolicitare ventriculară dreaptă (fig. 3.150). După vîrsta de 6 luni, suprasolicitarea ventriculară dreaptă dispare, făcînd loc unui traseu normal sau cu suprasolicitare ventriculară stîngă moderată. Malformațiile cardiace asociate aduc însă modificări semnificative electrocardiogramei. Bolnavii cu coarctație și DSV au obișnuit HVS, axă electrică deviată la dreapta și T pozitiv în D_1, V_5 și V_6. Copiii cu canal atrioventricular asociat coarctației sau cu DSA tip *ostium-primum* au HVD și hemibloc anterior stîng, iar cei la care coarctația este însoțită de fibroelastoză endomiocardică au deviere axială stîngă și HVS cu unde T aplatisate sau inversate în D_1, V_5, V_6.

Cateterism și angiocardiografie. La această vîrstă, cateterismul și angiocardiografia constituie investigații de urgență, deoarece sînt efectuate la copii în insuficiență cardiacă rebelă la tratamentul medical intensiv și la care tratamentul chirurgical poate fi singurul eficace. Cînd toleranța cardiopatiei este bună (coarctație izolată sau bine controlată de tratamentul medical), examenul hemodinamic poate fi amînat.

Pregătirea pentru cateterism și angiocardiografie va fi rapidă urmărindu-se reducerea insuficienței cardiace și corectarea acidozei.

Cateterismul venos este indispensabil pentru detectarea hipertensiunii pulmonare și pentru precizarea locului și estimarea cantitativă a unui eventual *shunt* intracardiac.

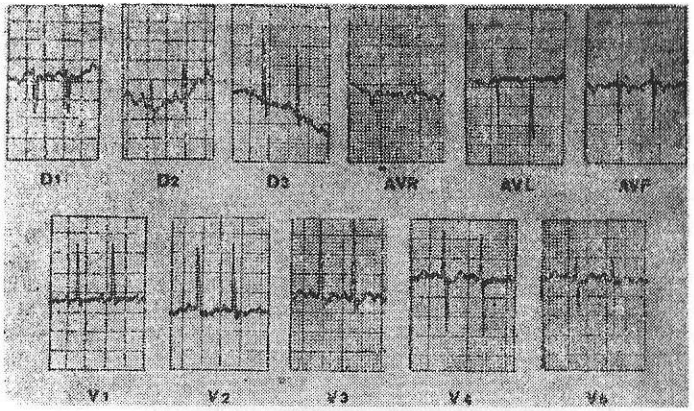


Fig. 3.150. — Electrocardiograma cazului de mai sus. Deviere la dreapta a axei electrice (+ 120°) și hipertrofie ventriculară dreaptă (unde R de voltaj important de la V_1 la V_3 și S profund în V_5).

Deoarece la această vîrstă *foramen ovale* este obișnuit permeabil se face în continuare explorarea cordului stîng. Măsurarea presiunilor și angiografia în ventriculul stîng permit evidențierea unui eventual obstacol valvular sau subvalvular aortic, iar opacifierea aortei evidențiază coarctația, localizarea și întinderea ei.

Cateterismul și angiocardiografia permit deci precizarea tipului de coarctație și asociațiile eventuale, elemente obligatoriu de cunoscut înaintea intervenției chirurgicale.

3.3.8.1.2. Manifestări clinice la copilul mare

La această vîrstă, simptomatologia subiectivă este puțin evocatoare. Malformația este fie cunoscută din perioada de sugar și este bine tolerată pînă la această vîrstă, fie este descoperită cu ocazia unui examen sistematic, fie, mai rar, este evidențiată de o complicație (hemoragie meningo-cerebrală, grefă bacteriană).

Dezvoltarea staturo-ponderală este în mod obișnuit normală.

Pulsul femural este absent sau slab perceptibil.

Tensiunea arterială la membrele superioare este normală sau moderat crescută. Inversarea gradientului normal de presiune între membrele superioare și inferioare, cu o diferență mai mare de 20 mmHg este caracteristică pentru coarctația aortei. (În mod normal, TA e mai ridicată la membrele inferioare decît la cele superioare, cu excepția primului an de viață.)

Auscultatoriu se constată frecvent un suflu sistolic moderat, cu intensitatea maximă în spațiul 2 intercostal stîng, cu transmisie interscapulovertebrală. Asocierea unui suflu diastolic parasternal stîng sugerează bicuspidia

valvulelor aortice. La unii dintre bolnavi pot fi palpabile pulsațiile arterelor intercostale.

Modificări radiologice. Volumul cardiac este în mod obișnuit normal. Ventriculul stîng este hipertrofiat și dilatat. Pedicului vascular este strîmtat. Tracțiunea de ligamentul arterial determină frecvent o incizură sau o impresiune pe marginea stîngă a aortei pe radiografia cardio-pulmonară de față. Această modificare, asociată cu ectazia arterei subclavii stîngi la origine, precum și dilatația segmentului aortic poststenotic, determină apariția imaginii „în cifra 3" pe marginea stîngă a aortei.

Circulația colaterală arterială devine evidentă radiologic după vîrsta de 5—6 ani, prin constatarea eroziunilor costale III—VI, în porțiunea lor posterioară (fig. 3.151). Persistența impresiunilor costale după doi ani de la corectarea chirurgicală a coarctației, sugerează recurența obstrucției.

Electrocardiograma este normală sau arată discrete semne de hipertrofie ventriculară stîngă (fig. 3.152). La această vîrstă, se observă rareori malformații asociate, iar atunci cînd există, nu determină modificări electrice, sau acestea sînt minime.

Cateterism și angiocardiografie. În formele pure de coarctație, cateterismul nu este obligatoriu, importantă fiind angiocardiografia (efectuată într-o venă periferică, în artera pulmonară, sau selectivă în cavitățile stîngi), care evidențiază coarctația aortei și dilatația aortei asupra sau/și substricturală. Incidența de elecție este oblica anterioară stîngă care derulează bine crosa aortei (fig. 3.153).

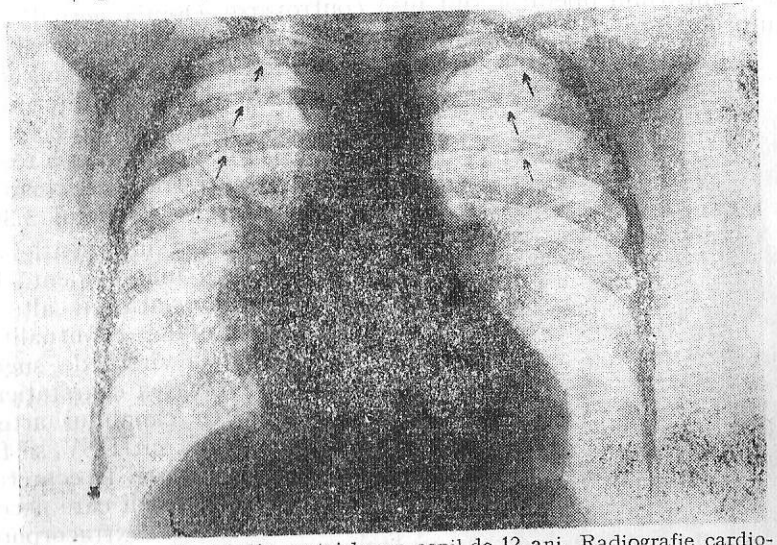


Fig. 3.151. — Coarctația aortei la un copil de 12 ani. Radiografie cardio-pulmonară de față. Cardiomegalie moderată prin hipertrofia importantă a ventriculului stîng. Eroziuni costale III—VI în porțiunea posterioară (vezi săgețile).

Tratament. *Tratamentul medical* al coarctației este superpozabil tratamentului insuficienței cardiace, intensiv în formele rău tolerate. Dacă insuficiența cardiacă răspunde favorabil tratamentului tonicardiac în următoarele 24—48 de ore, se continuă cu tratament de întreținere timp de luni de zile

pînă la dispariția semnelor de decompensare și regresiunea completă a cardiomegaliei.

Tratamentul chirurgical, constă în rezecarea segmentului aortic stenozat și restabilirea continuității aortice prin sutură directă, eventual prin inter-

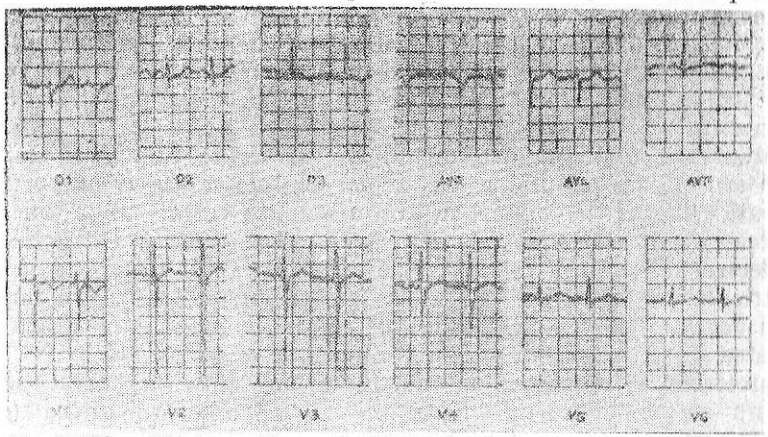


Fig. 3.152. — Electrocardiograma cazului de mai sus. Axa QRS + 90°. Hipertrofie ventriculară stîngă moderată; amplitudine crescută a undelor S în precordialele drepte.

punerea unei proteze în cazurile de coarctație întinsă (intervenția Crawford). Asupra momentului operator sînt însă controverse. Opinia actuală a majorității autorilor este că *în principiu* coarctația cu insuficiență cardiacă la un copil cu vîrsta sub 6 luni trebuie operat în primele zile după stabilirea diagnosticului. Argumentul major în favoarea acestei opinii îl aduce compararea rezultatelor la copiii netratați, tratați exclusiv medical și tratați chirurgical (tabelul 3.30).

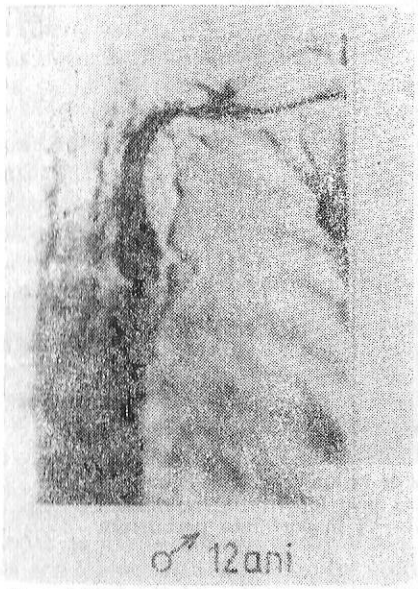


Fig. 3.153. — Aortografie retrogradă pe cale axilară la același caz. Coarctație strînsă subistmică (în diafragm) cu moderată dilatare a segmentului suprastricturai.

Superioritatea intervenției chirurgicale precoce este mai evidentă la copiii cu „coarctație asociată cu alte defecte cardiace congenitale, eventualitate observată frecvent la vîrsta de sugar. Concomitent cu rezolvarea coarctației se realizează închiderea canalului arterial, iar în cazurile asociate cu DSV, se face cerclajul arterei pulmonare. În coarctația asociată cu alte malformații care necesită reparația sub circulație extracorporeală, se rezolvă în primul rînd coarctația. Este justificată corectarea chirurgicală precoce și pentru coarctația izolată, dată fiind suprasolicitarea continuă a cordului și a patului arterial, spitalizările repetate și tratamentele medicale prelungite. În plus, hipertensiunea arterială preoperatorie prelungită și severă determină o mortalitate

postoperatorie mai mare, iar modificările aparatului cardiovascular sînt mai puțin reversibile. Reapariția în timp a stenozei aortice la locul anastomozei pe măsură ce copilul crește în vîrstă, nu este observată decît la un număr dintre cazuri, impunîndu-se reoperarea lor. Intervenția chirurgicală se face de această dată la o vîrstă mai mare și pe un aparat cardiovascular incomparabil mai bine conservat.

Tabelul 3.30

Rezultatele tratamentului copiilor sub 6 luni cu coarctație de aortă și insuficiență cardiacă (după Hartmann A. F. și col., 1980)

	Tratament	Supraviețuiri/ Total cazuri	Procent supraviețuiri
Coarctație izolată	Fără	9/14	64
	Medical	38/43	88
	Chirurgical	57/63	91
Coarctație + PCA	Fără	5/22	23
	Medical	12/33	37
	Chirurgical	108/134	81
Coarctație + DSV ± PCA	Fără	0/3	0
	Medical	0/10	0
	Chirurgical	9/15	56
Coarctație + alte defecte severe	Fără	1/10	10
	Medical	7/48	15
	Chirurgical	62/181	34
TOTAL 710 cazuri	Fără	19/61	31
	Medical	65/168	39
	Chirurgical	288/481	64

La copilul mare, tratamentul chirurgical este metoda de elecție pentru coarctația de aortă semnificativă, capabilă să determine:

— hipertensiune importantă la extremitatea superioară,

— gradient de presiune între membrele superioare și inferioare de peste 50 mmHg,

— circulație colaterală marcată.

Vîrsta optimă pentru intervenție se situează între 4 și 7 ani.

3.3.8.2. ANOMALIILE DE ARC AORTIC

Anomaliile de arc aortic reprezintă un ansamblu de malformații congenitale complexe, datorate unui viciu de dezvoltare embriologică a arcurilor aortice.

Elementele pediculului arterial: crosa aortică, artera subclaviculară, artera pulmonară, canalul arterial, înconjură la diferite nivele axul aerodigestiv. Dezvoltarea lor aberantă poate provoca compresiuni asupra traheei și esofagului, manifeste clinic, uneori de la naștere printr-o simptomatologie respiratorie și/sau digestivă, dramatică în unele cazuri.

Frecvența globală a acestor anomalii este greu de stabilit deoarece multe dintre ele sînt asimptomatice și, ca atare, rămîn nedescoperite.

Embriologie. Din extremitatea cefalică a trunchiului arterial primitiv iau naștere două aorte ventrale ascendente care se incurbează posterior sub forma aortelor dorsale, reunite în aorta descendentă. Din săptămîna a 4-a de viață intrauterină, aortele ventrale și cele dorsale sînt unite de șase arcuri aortice perechi și simetrice, numerotate cranio-caudal de la 1 la 6, arcul aortic numărul 1 fiind reprezentat de continuarea aortelor ventrale în cele dorsale (fig. 3.154).

În evoluție și diferențiere permanentă în cursul vieții embrionare, arcurile aortice apar progresiv, își schimbă lungimea și poziția, apoi regresează pe o întindere mai mică sau mai mare, astfel încît nu coexistă nici o dată simultan. Primele două arcuri se atrofiază aproape în totalitate. Al 3-lea și al 4-lea arc aortic participă la alcătuirea crosei aortice și a marilor vase provenite din ea: artere carotide comune, artere carotide externe și interne, artera subclaviculară dreaptă. Lumenul acestor vase este la început disproporționat de larg față de segmentul pe care îl irigă, fapt care apare normal dacă ținem seama de caracteristicile metabolismului embrionar. Al 5-lea arc aortic este rudimentar și involuează rapid, fără să joace un rol semnificativ la specia umană. Al 6-lea arc aortic dă naștere arterei pulmonare, ramurilor ei, precum și canalului arterial (fig. 3.155).

Regresiunea sau persistența anormală a anumitor zone din arcurile aortice explică diferitele anomalii. Astfel, persistența celui de al 4-lea arc drept dă naștere arcului aortic dublu (fig. 3.156) iar regresiunea aortei dorsale drepte pînă la cel de-al 4-lea arc aortic, cu persistența segmentului de aortă dorsală dreaptă pînă la nivelul celei de-a 7-a arteră segmentară, este responsabilă pentru nașterea anormală a arterei subclaviculare drepte (fig. 3.157).

Anatomie patologică. Anomaliile posibile sînt numeroase. Mai frecvente sînt următoarele:

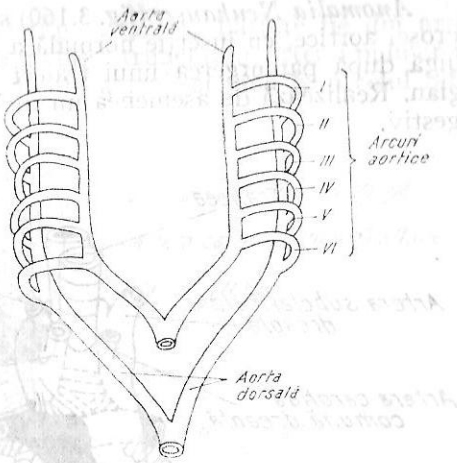
— arcul aortic dublu,
— artera subclaviculară dreaptă aberantă,
— arc aortic drept cu aortă descendentă la stînga și canal (ligament) arterial pe stînga (anomalia Neuhauser),
— trunchi brahiocefalic aberant,
— arteră pulmonară stîngă aberantă.

Arcul aortic dublu (fig. 3.158) cea mai frecventă anomalie de arc aortic (70% din cazuri), se caracterizează prin divizarea aortei ascendente înaintea arterei pulmonare drepte, într-un ram drept și unul stîng. Ramul drept, de obicei mai voluminos, întretaie succesiv marginea dreaptă și fața posterioară a axului traheo-esofagian. Ramul stîng, mai subțire, are un traiect ascendent pe marginea antero-stîngă a coloanei vertebrale. Aorta descendentă, rezultată din reunirea celor două arcuri aortice are un traiect normal, situat la stînga axului esofagian.

Mai rar, cele două arcuri aortice au același calibru și sînt situate la aceeași înălțime.

Artera subclaviculară dreaptă aberantă (fig. 3.159). În această anomalie, artera subclaviculară dreaptă ia naștere din aorta descendentă înapoia și dedesubtul emergenței celeilalte artere subclaviculare, și nu din trunchiul arterial brahiocefalic. Traiectul ei trece spre apertura toracică dreaptă ocolind posterior esofagul pe care îl comprimă într-o măsură mai mare sau mai mică.

Fig. 3.154. — Aortele ventrale, aortele dorsale și arcurile aortice.



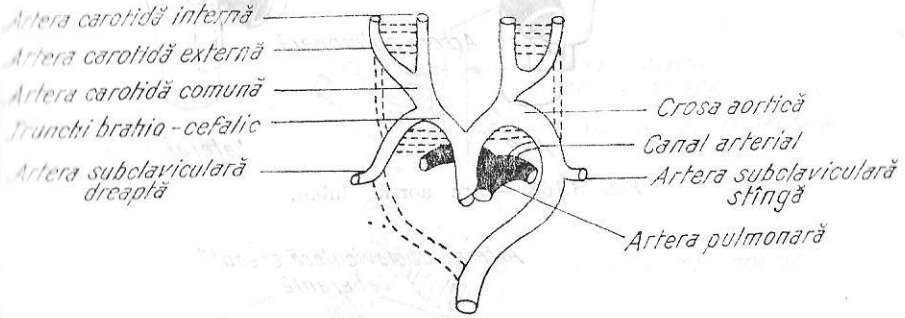


Fig. 3.155. — Involuția normală a arcurilor aortice.

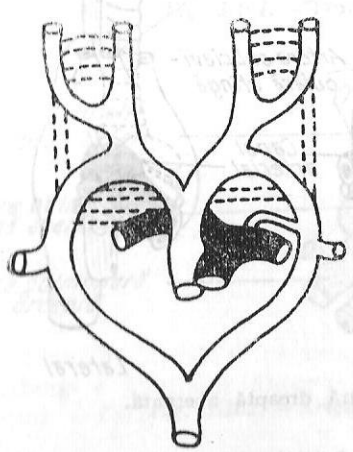


Fig. 3.156. — Formarea arcului aortic dublu prin persistența aortei dorsale drepte și a celui de al 4-lea arc aortic drept.

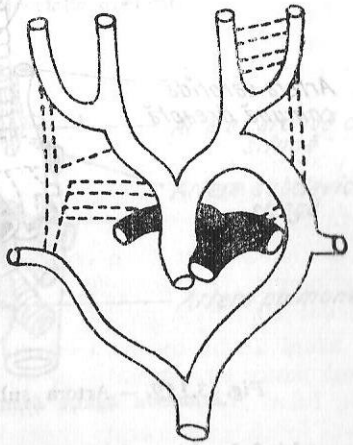


Fig. 3.157. — Formarea arterei subclaviculare drepte retroesofagiene prin persistența aortei dorsale drepte.

Anomalia Neuhauser (fig. 3.160) se caracterizează prin situarea la dreapta a crosei aortice, cu inserție normală a canalului arterial în artera pulmonară stîngă după parcurgerea unui traiect oblic ascendent, latero-, apoi retroesofagian. Realizează de asemenea un inel vascular care comprimă axul aero-digestiv.

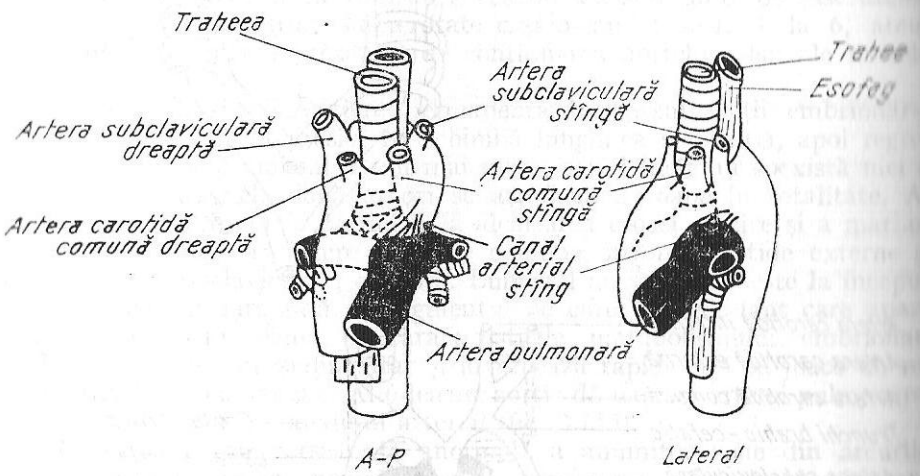


Fig. 3.158. — Arc aortic dublu.

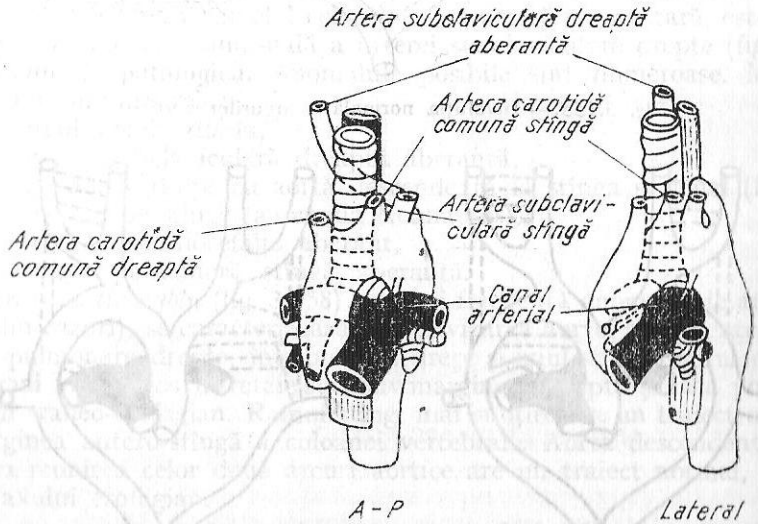


Fig. 3.159. — Artera subclaviculară dreaptă aberantă.

Trunchiul brahio-cefalic aberant (fig. 3.161). Anomalia constă în translarea către stînga a originii trunchiului arterial brahiocefalic ceea ce face ca traiectul acestuia să se desfășoare în eșarfă, comprimînd fața anterioară a traheei.

Artera pulmonară stîngă aberantă (fig. 3.162) ia naștere fie din artera pulmonară dreaptă, fie din porțiunea mijlocie a trunchiului arterei pulmonare. Traiectul ei trece în lungul marginii drepte a traheei pînă la nivelul bifur-

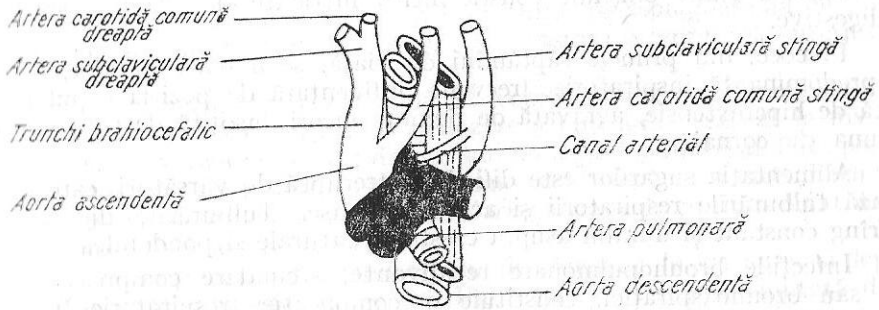


Fig. 3.160. — Anomalia Neuhauser.

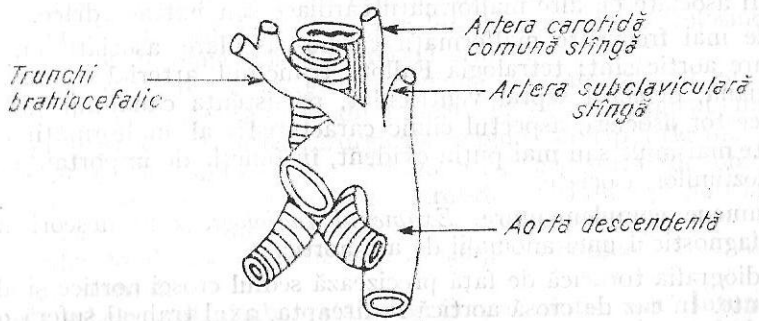


Fig. 3.161. — Trunchi brahiocefalic aberant.

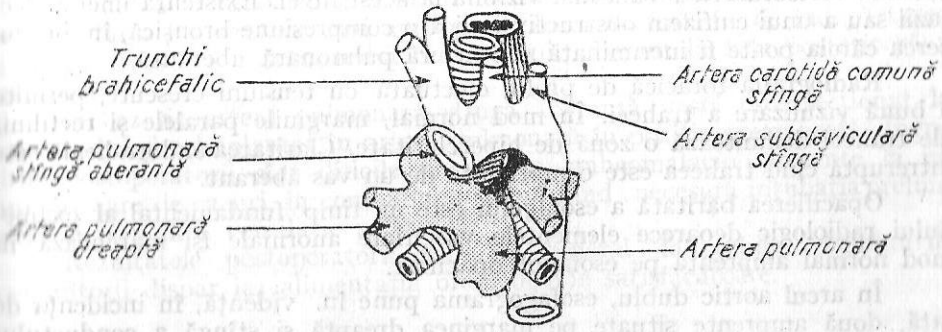


Fig. 3.162. — Artera pulmonară stîngă aberantă.

cației traheale, apoi se îndreaptă către plămînul stîng trecînd între trahee și esofag. Se realizează astfel un inel vascular care comprimă strîns traheea.

Manifestări clinice. Toleranța anomaliilor de arc aortic depinde de gradul de compresiune pe care îl exercită asupra axului traheo-esofagian. Mani-

festările clinice pot fi absente sau minime (cum se observă în majoritatea cazurilor de arteră subclaviculară dreaptă retroesofagiană), sau din contră sînt precoce și intense (arc aortic dublu, anomalia Neuhauser, artera pulmonară stîngă aberantă).

Tabloul clinic obișnuit constă într-o intricare de semne respiratorii și digestive.

Precoce, din primele săptămîni de viață, se notează stridor, dispnee cu predominanță inspiratorie, frecvent influențată de poziția capului (calmată de hiperextensie, agravată de flexie), uneori însoțită de tiraj și întotdeauna de cornaj.

Alimentația sugarilor este dificilă, întreruptă de vărsături care accentuează tulburările respiratorii și accese de tuse. Tulburările digestive se resfrîng constant și durabil asupra creșterii staturale și ponderale.

Infecțiile bronhopulmonare recidivante, secundare compresiei bronșice sau bronhoaspirației, constituie o complicație respiratorie frecventă în evoluția acestor malformații.

Leziuni asociate. Anomaliile de arc aortic pot exista ca leziuni unice sau pot fi asociate cu alte malformații cardiace sau extracardiace.

Cele mai frecvente malformații cardio-vasculare asociate cu anomaliile de arc aortic sînt: tetralogia Fallot, trunchiul arterial comun, atrezia tricuspidiană, defectul septal ventricular, persistența canalului arterial. În cadrul acestor asocieri, aspectul clinic caracteristic al malformațiilor de arc aortic este mai mult sau mai puțin evident, în funcție de importanța sau gravitatea leziunilor asociate.

Examene complementare. *Examenul radiologic* este deseori suficient pentru diagnosticul unei anomalii de arc aortic.

Radiografia toracică de față precizează sediul crosei aortice și al aortei descendente. În caz de crosă aortică la dreapta, axul traheal suferă o latero-deviație stîngă, vena cavă superioară și crosa venei azigos sînt deviate către dreapta, iar arcul superior stîng al siluetei cardiace lipsește, ceea ce face ca coloana vertebrală să devină mai vizibilă la acest nivel. Existența unei atelectazii sau a unui emfizem obstructiv indică o compresiune bronșică, în producerea căreia poate fi incriminată și o arteră pulmonară aberantă.

Radiografia toracică de profil, efectuată cu tensiuni crescute, permite o bună vizulizare a traheei. În mod normal, marginile paralele și rectilinii ale traheei delimitează o zonă de hiperclaritate. Claritatea endotraheală este întreruptă cînd traheea este comprimată de un vas aberant.

Opacifierea baritată a esofagului este un timp fundamental al examenului radiologic deoarece elementele vasculare anormale își marchează în mod normal amprenta pe esofagul opacifiat.

În arcul aortic dublu, esofagograma pune în vidență, în incidența de față, două amprente situate pe marginea dreaptă și stîngă a conductului esofagian, între D_3 și D_5, iar în incidența de profil evidențiază o amprentă posterioară largă, cu versanți simetrici.

Artera subclaviculară dreaptă cu traiect retroesofagian este cel mai bine evidențiată în incidența de profil. Esofagul este împins înainte și marginea lui posterioară prezintă o incizură semilunară situată deasupra arcului aortic.

Un număr de alte anomalii ale arcurilor aortice care au în comun arcul aortic la dreapta (arteră subclaviculară stîngă aberantă, anomalia Neuhauser, dublu arc aortic cu arc stîng atrezic), determină pe esofagograma de față o dublă amprentă, mai largă pe marginea dreaptă (crosa aortică pe dreapta), mai ascuțită și mai sus situată pe marginea stîngă (ligamentul arterial).

În caz de arteră pulmonară stîngă aberantă, pe esofagograma de profil sau în incidența oblică anterioară stîngă, se constată o amprentă anterioară, joasă situată.

Traheobronhoscopia, dezagreabilă la copilul mare și periculoasă la sugar este de evitat. Evidențiază o stenozare a lumenului traheal la nivelul bifurcației și a bronșiei principale drepte sau un aspect pulsatil al feței posterioare a traheei în cazurile de arteră pulmonară stîngă aberantă. Permite, de asemenea, eliminarea unor malformații laringo-traheale cu simptomatologie similară anomaliilor de arc aortic.

Angiografia permite precizarea tipului de anomalie de arc aortic și depistarea malformațiilor cardiace asociate. Indicația ei va fi însă limitată doar la cazurile unde celelalte mijloace de investigație nu permit precizarea tipului de anomalie.

Tratament. În esență, tratamentul anomaliilor de arc aortic este chirurgical și urmărește suprimarea factorului de constricție folosind drept cale de abord toracotomia postero-laterală stîngă.

Stabilirea indicației chirurgicale depinde de intensitatea și precocitatea instalării semnelor funcționale (uneori gestul chirurgical îmbrăcînd caracter de urgență), iar soluția chirurgicală depinde de tipul de malformație.

În arcul aortic dublu se secționează arcul accesoriu, de obicei arcul anterior stîng. Secțiunea se face între carotida comună și subclaviculara stîngă sau între subclaviculara stîngă și aorta descendentă.

Anomalia Neuhauser beneficiază de simpla secționare a canalului sau ligamentului arterial.

Artera subclaviculară aberantă se secționează între două suturi. Pentru evitarea sindromului de furt subclavicular, este bine ca artera subclaviculară secționată să fie reimplantată în aortă.

Trunchiul brahiocefalic aberant beneficiază fie de secționarea lui și reimplantarea în aortă cît mai aproape de locul normal, fie de îndepărtarea și fixarea crosei și a trunchiului brahiocefalic aberant la fața posterioară a sternului.

În caz de arteră pulmonară stîngă aberantă vasul este secționat la originea lui și reimplantat în artera pulmonară în poziție pretraheală. Îngrijirile postoperatorii sînt dificile din cauza traheomalaciei prezente la un număr mare de cazuri, în combaterea căreia fiind necesară intubația prelungită, cu sau fără ventilație mecanică.

Rezultatele postoperatorii sînt în general favorabile, tulburările respiratorii dispar iar alimentația orală devine satisfăcătoare.

3.3.8.3. ANOMALIILE DE POZIȚIE ALE INIMII

Dextrocardia în definiția cea mai simplă înseamnă deplasarea cordului în hemitoracele drept. Această definiție corespunde la următoarele trei eventualități cu semnificație diferită:

— dextropoziție,

— dextrorotație,
— *situs inversus*.

3.3.8.3.1. Dextropoziția cardiacă sau dextrocardia extrinsecă

Este datorată deplasării cordului spre hemitoracele drept prin atragerea sau împingerea de către o formațiune structurală din vecinătate (atelectazie parțială sau totală dreaptă, agenezie sau hipoplazie pulmonară

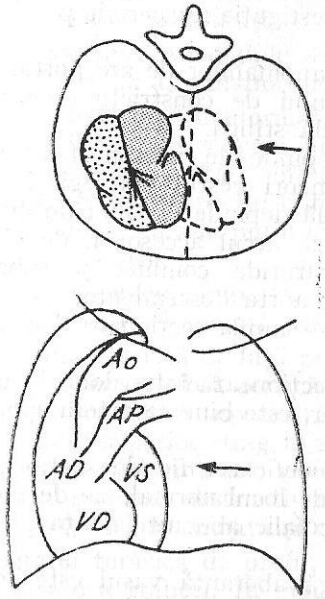


Fig. 3.163. — Dextropoziție.

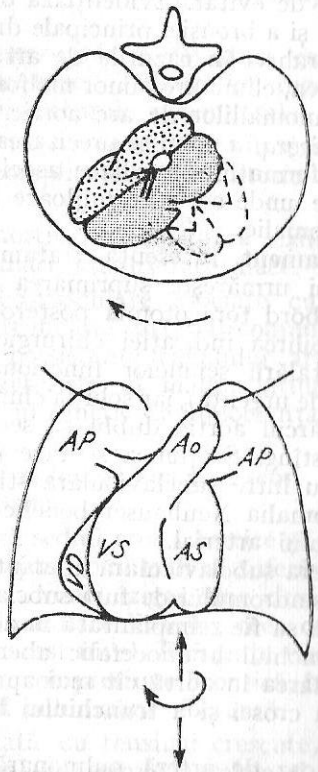


Fig. 3.164. — Dextrorotație.

dreaptă, revărsat pleural stîng voluminos, pneumotorax stîng, hernie diafragmatică stîngă voluminoasă) (fig. 3.163).

Cordul este de obicei indemn din punct de vedere structural, dar sînt posibile anumite anomalii pulmonare (hipoplazie pulmonară dreaptă) cînd se pot asocia și malformații cardio-vasculare (sindromul iataganului sau anomalii de naștere ale arterei pulmonare stîngi).

La examenul clinic, vîrful cordului este palpat sub apendicele xifoid, iar zgomotele cardiace sînt mai bine percepute în dreapta.

Singurele modificări ale traseului electrocardiografic sînt consecutive rotației antiorare a vîrfului inimii și constau în prezența undelor Q în D_1, aVL, uneori și în D_2, D_3, și aVF.

3.3.8.3.2. Dextrorotația sau dextrocardia prin dextroversie

Constă în rotația către dreapta cu 90° sau mai mult în jurul unui ax vertical, în așa fel că vîrful inimii și părțile adiacente celor doi ventriculi suportă translația cea mai importantă, în timp ce artera pulmonară, venele pulmonare și atriul stîng, mai bine ancorate de structurile învecinate nu cunosc decît o minimă modificare a poziției (fig. 3.164).

Este posibilă asocierea altor anomalii cardiace (anomalii de întoarcere a venelor cave, atriu sau ventricul unic, trunchi arterial comun), sau extracardiace (anomalii vertebrale). Viscerele abdominale sînt însă normal situate, ca și topografia bronșică).

Semnele funcționale lipsesc în formele de dextrorotație fără anomalii cardiace asociate.

Auscultația este variabilă și adeseori greu interpretabilă.

Electrocardiograma evidențiază unde P pozitive în D_1, unde Q în D_1 și aVL, eventual și în D_2, D_3 și aVF (ca urmare a poziției anterioare a vîrfului inimii), unde T pozitive, deplasarea zonei de tranziție către dreapta, complexe ventriculare mari izodiafazice în V_2—V_3 și diminuarea progresivă a amplitudinii complexelor către derivațiile extreme drepte și către precordialele stîngi. Criteriile de hipertrofie atrială și ventriculară dreaptă își mențin valabilitatea.

Silueta cardiacă este modificată pe radiografia cardio-pulmonară. Marginea dreaptă este constituită de ventriculul drept în porțiunea inferioară, de atriul drept în porțiunea mijlocie și de vena cavă superioară și aorta în porțiunea superioară. Marginea stîngă este formată de ventriculul și atriul stîng în porțiunea inferioară, de trunchiul arterei pulmonare în porțiunea mijlocie și de crosa aortei în porțiunea superioară.

Angiografia și cateterismul sînt adeseori greu de interpretat, mai ales, atunci cînd se asociază și alte defecte structurale cardiace.

3.3.8.3.3. Situs inversus

Termenul de *situs inversus* este folosit pentru cazurile de dextrocardie asociate unei inversiuni a viscerelor abdominale, realizîndu-se imaginea în oglindă a situației normale. Ca atare, inima este în hemitoracele drept, cu cavitățile drepte la stînga cavităților stîngi, ficatul este în stînga, iar stomacul este în dreapta (fig. 3.165).

Uneori malpoziția este izolată, alteori se însoțește de diferite anomalii, structurale cardiace sau extracardiace, de obicei grave (Sindrom Kartagener, sindrom Ivemark).

Semnele funcționale lipsesc în formele izolate de *situs inversus*, astfel că diagnosticul este ocazionat de un examen clinic, radiologic sau electrocardiografic. În formele asociate, semnele funcționale sînt determinate de defectele structurale coexistente.

Vîrful cordului este palpat sub apendicele xifoid, iar zgomotele cardiace sînt bine percepute în dreapta. Ficatul se palpează în hipocondrul stîng.

Electrocardiograma evidențiază unde P negative în D_1, aspect de tip ventricular drept în precordialele stîngi și de tip ventricular stîng în precordialele drepte. Prin inversarea electrozilor membrelor superioare se obține un traseu perfect normal.

M.967

Cordul și structurile asimetrice vizibile pe radiografia cardiopulmonară de față sînt de asemenea inversate (fig. 3.166).

Cateterismul și angiografia sînt necesare doar în cazurile în care se asociază și alte defecte structurale cardiace.

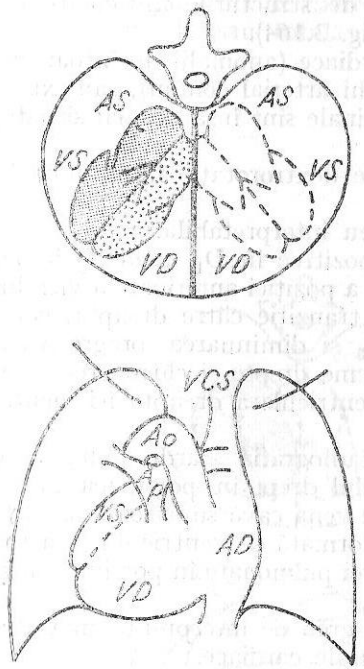


Fig. 3.165. — Situs inversus.



Fig. 3.166. — Situs inversus la un nou născut de 28 zile. Control baritat al aparatului digestiv. Sondă intrae sofagiană cu deschidere în cavitate a gastrică, invers situată. Vîrful cordului situat de asemenea în dreapta.

Prognosticul malpoziției izolate este bun, compatibil cu o funcție cardiacă în întregime normală. Asocierea altor defecte structurale cardiace sau a unor malformații din partea altor organe întunecă semnificativ viitorul acestor copii.

3.3.9. SCHEMĂ PENTRU ABORDAREA DIAGNOSTICULUI CARDIOPATIILOR CONGENITALE

Diagnosticul unei boli este rezultatu l unei serii de decizii, al verificării treptate a unor ipoteze (Gross).

În principiu, se cunosc 2 căi care duc la diagnosticul corect al unei boli:

a) procedeul recunoașterii unui tablou clinic (*Pattern recognition* — Dudley)

b) procedeul excluderii.

Tabelul 3.31

Diagnosticul schematic al cardiopatiilor congenitale

CU CIANOZĂ

Vascularizație pulmonară scăzută → HVD
- Stenoză pulmonară severă
- Atrezie pulmonară (cu sau fără DSV)

Vascularizație pulmonară scăzută → HVS, HVD, sau Hipertrofie biventriculară
- Atrezie de tricuspidă
- Atrezie pulmonară cu VD hipoplastic
- Transpoziție cu stenoză pulmonară
- Trunchi arterial comun cu artere pulmonare hipoplastice.

Vascularizație pulmonară crescută → HVD
- Atrezie aortică
- Sindrom de hipoplazie a cordului stîng,
- Întoarcere venoasă totală anormală
- Transpoziția marilor artere

Vascularizație pulmonară crescută → HVS, HVD sau Hipertrofie biventriculară
- Transpoziție Ventricul unic
- Atrezie de tricuspidă cu transpoziție

FĂRĂ CIANOZĂ

Vascularizație pulmonară normală → HVS → HVD
- Coarctație
- Stenoză mitrală

Vascularizație pulmonară crescută → HVS → HVD
- Defect septal atrial
- Shunt S → D cu hipertensiune pulmonară (DSA, DSV, PCA)
- PCA
- DSV
- Fistulă arteriovenoasă
- Boală endomiocardică (fibroelastoză, miocardite),
- Insuficiență mitrală

În primul caz, simptomele se „adună" pînă cînd poate fi recunoscut tabloul tipic al unei boli, de exemplu, tabloul de febră tifoidă, în caz de febră înaltă, în platou, stare de confuzie, pete lenticulare, splenomegalie, bradicardie relativă și leucopenie etc.

În al doilea caz, se utilizează uneori un algoritm (metodă generală pentru rezolvarea unei probleme, care implică adesea repetarea unei operații). Cardiopatiile congenitale folosesc mai frecvent această cale. Expunem în tabelul 3.31 algoritmul folosit de universitatea din Washington pentru diagnosticul MCC (Beverly C. Morgan).

El se bazează pe următoarele 3 elemente:

— evaluarea clinică pentru prezența sau absența cianozei;

— determinarea fluxului sangvin pulmonar, la examenul radiologic pulmonar: normal, crescut sau scăzut;

— evidențierea la examenul ECG a hipertrofiei (suprasolicitării) ventriculare drepte, stîngi sau biventriculare.

Trebuie să recunoaștem că în practică aprecierea acestor elemente de bază este uneori dificilă: exemplu, cîteodată cianoza nu este prea evidentă — în caz de anemie, de exemplu — sau alteori ea este de cauză pulmonară asociată; calitatea fluxului sangvin pulmonar depinde în mare parte de regimul de raze și de calitatea filmului, iar suprasolicitarea ventriculului drept (ECG) este într-o anumită măsură „fiziologică" la sugar.

După un îndreptar mai vechi („ghidul lui Fool") 90% din MCC ce se întîlnesc în practică sînt reprezentate de 9 maladii:

— 3 MCC cianotice (tetralogia Fallot, transpoziția marilor vase și atrezia de tricuspidă),

— 3 MCC obstructive (coarctația de aortă, stenoza aortică și stenoza pulmonară) și

— 3 MCC cu *shunt* S → D (PCA, DSV, DSA).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALLAN L. D., THYNAN M., CAMPBELL S., ANDERSON R. H. — „Identification of congenital cardiac malformations by echocardiography in mid-trimester fetus" *Br. Heart. J.*, 1981, 46, 358.
2. ALLWORK S. P., ANDERSON R. H. — „Developmental anatomy of the membranous part of the ventricular septum in the human heart" *Brit. Heart J.*, 1979, 41, 275.
3. ALPERT B. S., COOK J. S., VARGHESE P. J., ROWE R. D. — „Spontaneous closure of small ventricular defects, 10 years follow-up". *Pediatrics*, 1979, 63, 204.
4. AZIZ K. U., PAUL M. H., BHARATI S., LEV M., SHANNON K. V. — „Echocardiographic features of total anomalous pulmonary venous drainage into the coronary sinus". *Amer. J. Cardiol.*, 1978, 42, 108.
5. BASS J. L., BESSINGER F. B., LAWRANCE C. — „Echocardiographic differentiation of partial and complet atrioventricular canal" *Circulation*, 1978, 57, 1144.
6. BATISSE A., SIDI D., PIÉCHAUD J. F., LANDAU J. F., KACHANER J. — „Maladie d'Ebstein du noveau-né". *Coeur*, 1978, 9, 1011.
7. BECKER S. HOEFFEL J. C., WORMS A. M., PERNOT C. — „Aspects angiographiques de la tetralogie de Fallot. A propos de cent cas". *Ann. Pediat.*, 1980, 27, 353.
8. BENDER H. W., GRAHAM T. P., BOUCEK R. J., WALKER W. E., BOFRITH R.G. — „Comparative operative results of the Senning and Mustard procedures for transposition of the great arteries". *Circulation*, 1980, 62, 1.
9. BEVERLEY M. — „Incidence, ethyology and clasification of congenital heart disease" *Ped. Clin. N. Amer*, 1978, 4, 821.
10. BOZIO A., PAYOT M., ESPELTA-VELA F., KRATZ C., NORMAND J., DAVIGNON A. — „Le syndrome d'hypoplasie du coeur gauche. Correlations anatomo-échocardiographiques". *Arch. Mal. Coeur.* 1978, 71, 1.
11. CALDER L., VAN PRAAGH R., VAN PRAAGH S., SEARS W. P., CORWIN R., LIVY A., KEITH J. D., PAUL M.H. — „Truncus arteriosus communis. Clinical, angiographic and pathologic findings in 100 patients". *Amer Heart J.*, 1976, 92, 23.
12. CHAMPSAUR G., BARBERID L., BOZIO A., ANDRÉ M., JOCTEUR-MONROZIER D., NORMAND J., MICHAUD P. — „Resultats de la cure chirurgicale des communications interventriculaires chez le nourrisson". *Arch. Mal. Coeur*, 1979, 72, 490.
13. CLOUP M. — „Cardiopathies congenitales de nourrisson". Ed. Maloine, Paris, 1972.
14. CULPEPPER V., KOLFF J., LIN C. Y., VITULLO D., LAMBERTI J., ARCILLA R., REPLOGLE R. — „Complete common atrio-ventricular canal in infancy. Surgical repair and post operative hemodynamics". *Circulation*, 1978, 58, 550.
15. DUPUIS CL., KACHANER J. PERNOT C., QUERO-JIMENEZ M., REY C. — „Cardiologie Pédiatriquè" Flammarion médicine-sciences ed. Paris, 1981.
16. EBOUÉ F., CRIMAIL P., BAQUE O. — „Diagnostic antenatal des cardiopathies congénitales". *Méd. Hyg.* 1981, 39, 2 072.
17. ELLIOTT L. P., BERGERON L. M., BREAM P. R., SOTO B., CURRY G. C. — „Axial cineangiography in congenital heart disease. Section II. Specific lesions". *Circulation*, 1977, 56, 1 084.
18. FAROOKI Z. A., HENRY J. G., GREEN E. W. — „—Echocardiographic spectrum of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve". Circulation, 1976, 53, 63.
19. FAROOKI Z. Q., HENRY J. G., GREEN E. W. — „Echocardiographic spectrum of the hypoplastic left heart syndrome. A clinicopathologic correlation in 19 new borns". *Amer. J. Cardiol.* 1976, 38, 337.
20. GEORMĂNEANU M. — „Patologia sugarului și copilului mic". Ed. Medicală, Buc., 1975.
21. GEORMĂNEANU M. — „Pediatrie". Editura didactică și pedagogică, Buc., 1978.
22. GERARD R., LOUCHET E. — „Précis de cardiologie de l'enfant". Masson ed., Paris, 1973.
23. GODMAN M. J., THAM P., KIDD B. S. L. — „Echocardiography in the evaluation of the cyanotic new born infant". *Brit. Heart. J.*, 1974, 36, 154.
24. GUÉRIN F. — „Les Fausses tétralogies de Fallot". Med. inf. 1980, 87, 303.
25. GUÉRIN F., DARD S. — „Tétralogie de Fallot". *Med. inf.* 1980, 87, 277.
26. HEYMANN M. A., RUDOLPH A. M., SILVERMAN N. H. — „Closure of the ductus arteriosus in premature infant by inhibition of prostaglandin synthesis". *N. Eng. J. Med.* 1976, 295, 530.
27. HUAULT G., LABRUNE B., BEAUFILS F., TOUBAS P. L., VIGNES B. — „Pédiatrie d'urgence". Ed. Flammarion, Paris, 1977.
28. HUNT C. E., FORMANEK G., LEVINE M. A., CASTANEDA A., MOLLER J. H. — „Banding of the pulmonary artery". *Circulation*, 1971, 43, 395.
29. KACHANER J. — „Cyanoses du nourrisson". *Rev. prat.*, 1979, 29, 4 015.
30. KACHANER J., NOUAILLE J. M., BATISSE A. — „Les cardiomégalies masives des nouveau-nés". *Arch. franç. Ped.* 1977, 34, 297.
31. KACHANER J., VALLEUR D., DEBLIC J., SIDI D., FERMONT L., BATISSE A. — „Traitement des communications interventriculaires avec hypertension pulmonaire du nourrisson". *Arhc. Franç. Pédiat.* 1981, 38, 522.
32. KACHANER J., IVANCZAK F., THIBERT M., GAUTHIER M., LOTH P. — „Histoire naturelle des communications interventriculaires du nourrisson. Etude longitudinale de 341 cas". — *Coeur*, 1973, 4, 353.
33. KEITH J. D., ROSE V., COLLINS G., KIDD B. S. — „Ventricular septal defect Incidence, morbidity and mortality in various age groups". *Brit. Heart. J.*, 1971, 33, suppl. 186.
34. LABLANCHE J.M.; REY C.; DUPUIS C. — "L'echocardiographie dans la maladie d'Ebstein. A propos de 12 observations". *Arch. Mal. Coeur*, 1978, 71, 546.
35. LACOSTE M. A., DICK M., SCHEER G., LAFARGE C. G., FYLER C. C. — „Left ventricular function in tricuspid atresia. Angiographic analisis in 28 patients". *Circulation*, 1975, 52, 996.
36. LANDAU J. F., LAFAY F., BATISSE A., KACHANER J., MARCHAND M., HAZAN E., NEVEUX J. J. — „Reparation complet de la tétralogie de Fallot chez le nourrisson. Résultats préliminaires". *Arch. Mal. Coeur.* 1979, 72, 462.
37. LEWIS A. B., TAKAHASHI M. — „Echocardiographic assessement of left — to right shunt volume in children with ventricular septal defect" *Circulation*, 1976, 54, 78.

38. LIEPPE V., SCALLION R., BEHAR V. S., KISSLO J. A. — „Two-dimensional echocardiographic findings in atrial septal defect". Circulation, 1977, 56, 447.
39. LISTER G., HALLENBRAND W. E., KLEIMMAN C. S., TALNER S. N. — „Physiologic effects of increasing hemoglobin concentration in left to right shunting in infants with ventricular septal defects". *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, 502—6.
40. LUTFALLA G., TOUSSAINT M., GUÉRIN F. — „L'échocardiograpghie dans les cardiopathies congénitales cyanogènes". *Med. Inf.* 1980, 87, 332.
41. MAIR D. D., MC. GOON D. C. — „Surgical correction of atrio-ventricular canal during the first year of life". *Amer. J. Cardiol.*, 1977, 40, 66.
42. MARCELETTI C., MC. GOON D. C., DANIELSON G. K., WALLACE R. B. — „Early and late results of surgical repair of truncus arteriosus". *Circulation*, 1977, 55, 636.
43. MC. NICHOLAS K., DELEVAL M., STARK J., TAYLOR J. F., MACARTENEY F. — „Primary repair versus banding of pulmonary artery and late repair". *Brit. Heart J.*, 1979, 41, 133.
44. MERRIT T. A., HARRIS J. P., ROGLIMANN K., WOOD B., CAMPANELLA V., ALEXSON C., MANNING J., SHAPIRO D. L. — „Early closure of the patent ductus arteriosus in very lowbirth weight infants; a controlled trial". *J. Pediatr.*, 1981, 99, 281.
45. MOLLER H. J., NEAL W. A. — *Heart disease in infancy* (1981).
46. MONIN P., ANDRÉ M., VERT P. — Hypoplasie du coeur gauche chez deux frères". *Arch. franç. Pédiatr.* 1977, 34, 1008.
47. MOSS A. J., ADAMS F. H., EMMANOUILIDES G. C. — „Heart disease", second. ed. Williams & Williams Ed., Baltimore, 1979.
48. NETTER F. H., VAN MIEROP L. H. S. — „Embryology". Ciba Collection of medical illustration, vol. 5, sect. 5. New Jersey, Ciba pharmaceutical, Ed. 1969.
49. NEUTZE J. M., STARCING M. B., ELLIOT R. B., BARRAT BOYES G. B. — „Palliation of cyanotic congenital heart disease in infancy with E-type prostaglandins". *Circulation*, 1977, 55, 238.
50. PAYOT M. — „Approche diagnostique des cardiopathies congénitales de la période néonatale". *Annales Nestlé*, 1982, 40, 5.
51. PERELMAN R. — „Pédiatrie pratique", vol. 2. Ed. Maloine, Paris, 1979.
52. PERNOT C., WORMS A. M.; MARCHAL C., DIDIER F, PLÉNAT F. — „La malformation d'Ebstein chez le nouveau-né. A propos de 8 observations". *Arch. Mal. Coeur*, 1975, 68, 31.
53. PERNOT C., WORMS A. M., STEHLIN H., GRUN G. — „Les communications interauriculaires isolées (ostium secundum) symptomatiques chez le nourrisson". *Arch. Mal Coeur*, 1976, 69, 615.
54. POP. D POPA IOAN (sub redacția) — „Sistemul arterial aortic. Patologie și tratament chirurgical". Ed. Med. 1982.
55. REY C., LABLANCHE J. M. — „L'échocardiographie dans les shunts gauche-droit" Actualités médico-chirurgicales, 10 serie, Masson Ed., Paris, 1980.
56. SAHN D. J., VAUCHER J., WILLIAMS D. E., ALLEN D. E., GOLDBERG S. J., FRIEDMAN W. F. — „Echocardiographic detection of large left-to-right shunts and cardiomyopathies in infants and children". *Amer. J. Cardiol.* 1976, 38, 73.
57. SHINEBOURNE E. A., ANDERSON H. H. — „Current paediatric cardiology". Oxford University Press, Oxford, 1980.
58. SINGH AK., DE LEVAL M. R., STARK J. — „Total correction of type I truncus arteriosus in a 6 months old infant" *Brit. Heart. J.* 1975, 37, 1314.
59. SMITH B., FRYE T. R., NEWTON W. A. — „Total anomalous pulmonary venous return : diagnostic criteria and a new classification". *Amer. J. Dis. Child*, 1981, 101, 41.
60. SOKOLOW M., MC. ILROY M. B. — „Clinical Cardiology". Lange Med. Publications, Los Altos California, 1979.
61. STRAFFORD M. A., GRIFFITH S. P., GERSONY W. M. — „Coarctation of the aorta: a study in delayed detection". *Pediatrics*, 1982, 69, 159.
62. TANDON R., DA SILVA C. L., MOLLER J. H., EDWARDS J. E. — „Aortico-pulmonary septal defect coexisting with ventricular septal defect". *Circulation*, 1974, 50, 188.
63. THANOPOULOS B. D., FISCHER E. A., DUBROW J. W., HASTREITER A. R. — „Right and left ventricular volume characteristics in common atrioventricular canal". Circulation, 1978, 57, 991.
64. THIBERT M., LECA-CHETOCHINE F. — „Cardiologie pratique de l'enfant". Ed. Maloine, Paris, 1976.
65. THIBERT M., SIMON G. — „Fistules aorto-pulmonaires. A propos de 13 observations". *Arch. Mal. Coeur*, 1974, 67, 251.

66. THIBERT M., CASASOPRANA A., LOTH P. — „Résultats éloignés de la chirurgie du retour veineux pulmonai e anormal total chez le nourrisson. A propos de 35 cas". *Arch. Mal. Coeur*, 1975, 4, 381.
67. TOUSSAINT M., GUÉRIN F. — „La Cyanose des cardiopathies congénitales" *Med. Inf.*, 1980, 87, 267.
68. TOUSSAINT M., GUÉRIN F. — „Cardiopathies cyanogenes du nourisson". *Med. Inf.* 1980, 87, 313.
69. TOUSSAINT M., PLANCHÉ C., RIBIERRE M. — „Le canal atrio-ventriculaire complet. Etude anatomique de 31 cas de forme isolée. *Coeur*, 1978, 9, 1171.
70. TYNAN M. J., BECKER A. E., MACARTENEY F. J., QUERO JIMENEZ M., SHINEBOURNE E. A., ANDERSON R. H. — „Nomenclature and classification of congenital heart disease". *Brit. Heart. J.* 1979, 41, 544.
71. TYSON K. R. T. — „Congenital heart disease in infants". Clinical Symposia Ciba, vol. 27, 3. Ciba Pharmaceutical, New Jersey, 1975.
72. UGARTE M., ENRIQUEZ DE SALAMANCA F., QUERO M. — „Endocardial cushion defects. An anatomical study of 54 specimens". *Brit. Heart. J.*, 1976, 38, 674.
73. VLAICU R., DUDEA C. — „Diagnosticul bolilor cardio-vasculare". Ed. Medicală, București, 1979.
74. VASQUEZ-PEREZ Y., FRONTERA P., CAFFARENA J.M. — "Sindrome du cimeterre chez l'enfant". *Arch. franç. Pédiat*, 1977, 34, 219.
75. WATSON H. — „Natural history of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve in childhood and adolescence". *Brit. Heart. J.*, 1974, 36, 417.
76. YACOUB M. H., BERNHARD A., LANGE P., RADLEY E., STEPHAN E., HEINTZEN P. —"Clinical and hemodynamic resulty of the two-stage anatomic correction of simple transposition of the great arteries". *Circulation*, 1980, 67, 18.
77. YEH T. F., LUKEN J. A., THALJI A. — „Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistant ductus arteriosus — a double — blind controlled study; *J. Pediatr.*, 1981, 98, 137.
78. YOUNG D. — „Late results of closure of secundum atrial septal defect in children". *Amer. J. Cardiol.*, 1973, 31, 14.

3.4. TULBURĂRILE DE RITM CARDIAC

MIRCEA MAIORESCU, NICOLAE SERAFIM, MIRCEA STAMATE

În ultimii ani, cunoștințele privind tulburările de ritm cardiac au cunoscut un progres considerabil. A contribuit la aceasta:

— multiplicarea studiilor de electrofiziologie, cu înregistrarea prin microelectrozi a potențialelor de acțiune și de repaus în interiorul celulei cardiace, studiile experimentale pe animal, pe cord izolat, sau pe fragmente de miocard;

— îmbogățirea tehnicilor de explorare cardiacă (înregistrarea potențialelor endocavitare și a potențialelor țesutului de conducere prin cateterism cardiac), dezvoltarea stimulatoarelor cardiace (studierea tulburărilor de ritm prin supunerea miocardului la exerciții artificiale perfect controlate) și a aparaturii de monitorizare (detectarea și identificarea tulburărilor de ritm pasagere sau intermitente);

— îmbogățirea arsenalului terapeutic prin descoperirea de noi substanțe antiaritmice, a șocului electric și a antrenamentului electrosistolic.

Incidența tulburărilor de ritm cardiac la copil este semnificativ mult mai mare decît se estima în trecut. Pe un lot de 5 000 de copii, Landman B. a arătat că 2% din cazuri au tulburări de ritm cardiac. Înregistrarea electrocardiografică continuă (metoda Holter) la un grup de prematuri a constatat

că 90% din cei studiați au tulburări pasagere de ritm cardiac (Church S.C., Guntheroth W.G.). Pe de altă parte, deși există diferențe în incidența tipurilor de tulburări de ritm între adulți și copii, nu există la adult nici o tulburare de ritm care să nu fie întîlnită și la copil și chiar și la sugar.

3.4.1. PRODUCEREA TULBURĂRILOR DE RITM CARDIAC

3.4.1.1. ANATOMIA ȘI HISTOLOGIA ȚESUTULUI NODAL ȘI A CĂILOR DE CONDUCERE

Includerea acestui capitol nu urmărește atît descrierea detaliată a anatomiei și histologiei țesutului nodal și căilor de conducere, cît sublinierea utilității cunoașterii proprietăților lor histo-fizio-electrice în vederea explicării și diagnosticării originii anumitor tulburări de ritm.

3.4.1.1.1. Nodul sinusal

Este situat la locul de vărsare a venei cave superioare în atriul drept. Structural, este alcătuit din:

— celule „P" (descrise de James), mari, rotunde, clare, fără miofibrile, generatoare de influxuri (*pacemaker* fiziologic);

— celulele de tranziție, cu structură intermediară între celulele „P" și celulele Purkinje din fasciculul His. Rolul lor este de conexiune între nodul sinusal și miocardul atrial, de filtrare, canalizare și organizare a influxurilor furnizate de celulele „P". Sărăcia în acest fel de celule la naștere poate constitui cauza instabilității electrice și a variabilității frecvenței sinusale la această vîrstă;

— rețea de fibre colagene, rară la naștere, dar care în timp se va îmbogăți și va solidariza celulele nodului sinusal cu artera de nutriție Géraudel. Prin această unitate se asigură, după James, un control electromecanic, prin care se acordează printr-un fenomen de *feed back pacemaker*-ul sinusal la pulsațiile arteriale.

Inervația nodului sinusal este asigurată încă din viața fetală de numeroase filete parasimpatice, în timp ce inervația simpatică nu se dezvoltă decît după naștere, astfel încît orice stimulare vagală (apnee, tuse, supt) poate antrena la nou născut și sugar inhibiție sinusală cu bradicardie, pauze, scăpări nodale și chiar moarte subită.

3.4.1.1.2. Nodul atrio-ventricular

Are sediul la baza septului interatrial și i se recunosc următoarele trei părți componente:

— nucleu posterior, nodul lui Zahn sau nodul sinusului coronar, format din celule de tranziție,

— nucleu mijlociu, conținînd cîteva celule „P",

— nucleu anterior, format de asemenea din celule de tranziție care tind să se organizeze către partea inferioară a nodului într-un fascicul orientat longitudinal și care se continuă, fără altă intermediere, cu celulele fasciculului His. Conținutul de fibre de colagen al nodului atrio-ventricular se îmbogățește progresiv după naștere.

3.4.1.1.3. Căile atriale internodale

Existența lor este încă controversată, deși argumentele dobîndite în ultimul timp devin din ce în ce mai concludente pentru certificarea lor (alungirea intervalului PR în defectul septal atrial, tulburări de conducere atrio-ventriculare după septotomie atrială sau după rezecția septului interatrial în intervenția Blalock-Hanlon sau Mustard).

Se descriu următoarele trei căi atriale internodale situate la trei nivele diferite:

— fasciculul internodal anterior a lui Bachman;

— fasciculul internodal mediu Wenckebach;

— fasciculul internodal posterior Thoral.

Între aceste trei fascicule există numeroase conexiuni.

În structura căilor atriale internodale intră celule alungite, cu miofibrile, asemănătoare fibrelor miocardice nediferențiate, dar mai fine și fără benzi intercalare transversale (similare celulelor Purkinje).

3.4.1.1.4. Fasciculul His

Continuă fără tranziție partea anterioară a nodului atrio-ventricular. După un scurt traiect anterior, sub marginea inferioară a septului membranos, se divide într-un fascicul drept care ajunge pe fața dreaptă a septului interventricular, un fascicul anterior stîng care merge către regiunea anterosuperioară a ventriculului stîng și un fascicul posterior stîng care se oprește pe partea postero-inferioară a ventriculului stîng. Aceste fascicule se ramifică sub endocardul ventricular pentru a forma rețeaua Purkinje prin care se transmite influxul la miocardul nediferențiat în direcția de la endocard la epicard (fig. 3.167).

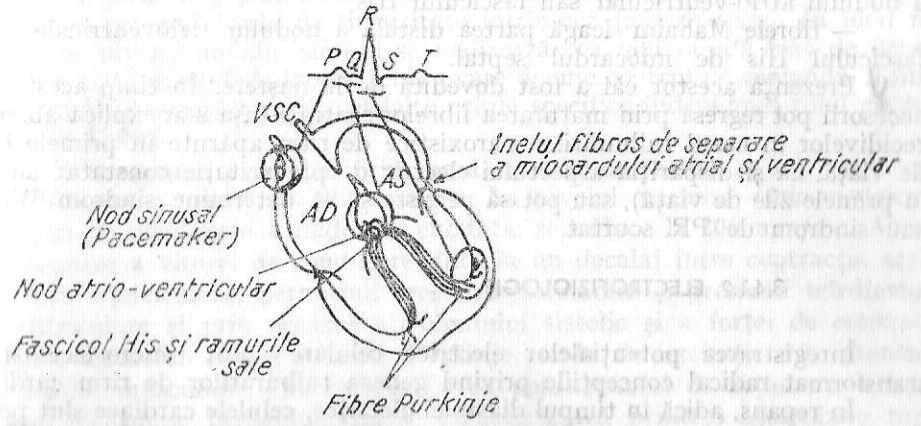


Fig. 3.167. — Reprezentarea schematică a anatomiei sistemului de conducere și relația cu electrocardiograma.

3.4.1.1.5. Căi de conducere accesorii

Între miocardul atrial și cel ventricular sau scurt-circuitînd nodul atrio-ventricular se descriu, în unele cazuri, următoarele căi de conducere accesorii:

— fasciculele laterale Kent A și B care unesc miocardul atrial cu miocardul ventricular stîng și drept;

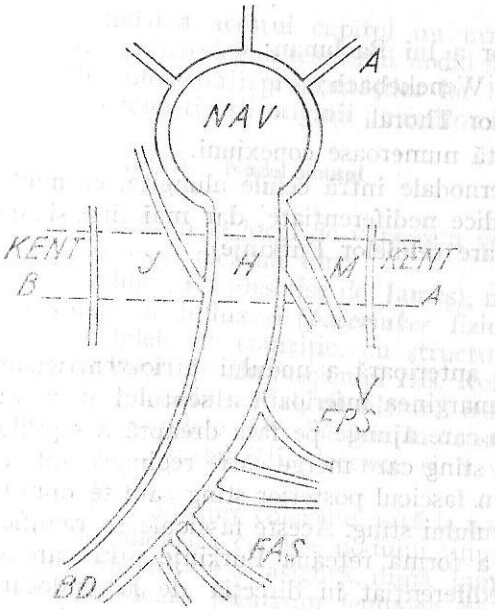


Fig. 3.168. — Schema căilor accesorii (după C. Pernot).

A. — miocard atrial; V — miocard ventricular; NAV — nod atrioventricular; H — fasciculul His; BD — ramul drept al fasciculului His; FAS și FPS — fasciculele anterioare și posterioare stîngi. Kent A și B — fasciculul Kent; J — fasciculul James; M — fasciculul Mahaim.

— fibrele James fac legătura între miocardul atrial și partea inferioară a nodului atrio-ventricular sau fasciculul His;

— fibrele Mahaim leagă partea distală a nodului atrioventricular sau fasciculul His de miocardul septal.

Prezența acestor căi a fost dovedită de la naștere. În timp aceste căi accesorii pot regresa prin maturarea fibrelor centrale (așa s-ar explica absența recidivelor în cazul tulburărilor paroxistice de ritm apărute în primele luni de viață, ca și dispariția aspectului electric de preexcitație constatat uneori în primele zile de viață), sau pot să persiste și să determine sindrom WPW sau sindrom de PR scurtat.

3.4.1.2. ELECTROFIZIOLOGIE

Înregistrarea potențialelor electrice celulare prin microelectrozi a transformat radical concepțiile privind geneza tulburărilor de ritm cardiac.

În repaus, adică în timpul diastolei electrice, celulele cardiace sînt polarizate pozitiv la suprafața membranei și negativ în interiorul ei. Potențialul de repaus reprezintă negativitatea încărcării electrice intracelulare, cu valoare

de aproximativ — 90 mV. Cu cît celula este mai polarizată, cu atît potențialul său de membrană este mai negativ și invers. Această pilă electrochimică este esențial dependentă de ionul K^+, a cărui concentrație intracelulară este de aproximativ 30 de ori superioară celei extracelulare și în fața căruia membrana este, în mod electiv, permeabilă.

În activitate, adică în timpul sistolei electrice, potențialul de acțiune trece prin diferite faze.

Faza O corespunde depolarizării membranei și reprezintă faza ascendentă a potențialului de acțiune. Creșterea potențialului de acțiune se termină printr-un vîrf, corespunzînd unui fenomen de „depășire a potențialului" *(over-shoot)* către valori pozitive. Această descreștere a potențialului electric intracelular este consecința unei pătrunderi brutale de Na^+ din spațiul extracelular în celulă. Urmează trei faze de repolarizare: *faza 1-a*, a repolarizării rapide (atribuită unei pătrunderi rapide a ionului de Ca^{++}), *faza a 2-a*, corespunzînd platoului curbei potențialului de acțiune (rezultată din pătrunderea calciului și reducerea penetrației sodiului) și *faza a 3-a*, rapidă și terminală, în timpul căreia se constată o puternică ieșire de K^+ din celulă în spațiul extracelular. *Faza a 4-a* reprezintă intervalul care separă două potențiale de acțiune și corespunde unei pătrunderi active de K^+ în celulă (fig. 3. 169).

Suprapunînd curba potențialului de acțiune celulară peste o electrocardiogramă unipolară se constată că faza rapidă de depolarizare (faza O) corespunde pantei ascendente și vîrfului undei R, platoul (faza 2-a) corespunde segmentului ST, iar faza de repolarizare rapidă (faza 3-a) corespunde undei T (fig. 3.170).

Inițierea impulsului în inima normală este consecința unei proprietăți spontan repetitive, numită automatism. Automatismul este rezultatul depolarizării spontane din faza 4-a prin care potențialul de membrană este adus de la —90 mV la un potențial de prag de —70 mV. Celulele musculare contractile nu au depolarizare lentă spontană și sînt activate de celulele specifice vecine (fig. 3.171).

În structura anatomică a inimii există mai multe formațiuni de țesut specific cu posibilitate de ritmicitate intrinsecă (automatism). În mod normal, la nivelul nodului sinusal se realizează cea mai rapidă fază de depolarizare lentă diastolică, motiv pentru care devine centrul de comandă al întregii inimi (*pacemaker* real), celelalte celule specifice îndeplinind rolul de *pacemaker* latent.

Propagarea excitației prin masa miocardului atrial se face prin contiguitate cu o viteză de 800 mm/sec. La nivelul nodului atrio-ventricular, viteza de conducere a undei de excitație se reduce la 200 mm/sec. Această micșorare a vitezei de conducere duce la un decalaj între contracția atrială și cea ventriculară, permițînd creșterea volumului și presiunii telediastolice ventriculare și prin aceasta a volumului sistolic și a forței de contracție. Prin fasciculul His și rețeaua Purkinje, unda de excitație este transmisă celulelor musculare ventriculare. Curba potențialului de acțiune a celulelor care alcătuiesc fasciculul His se caracterizează printr-o ascensiune rapidă a pantei de depolarizare, repolarizare cu un platou mai prelungit și depolarizare diastolică lentă. Viteza undei de excitație este la acest nivel de

4 000—5000 mm/sec. Rețeaua Purkinje are potențialul de acțiune asemănător celulelor din fasciculul His, însă cu o repolarizare lentă diastolică și mai prelungită. Excitația parcurge acest țesut cu o viteză de 4 000—5 000 mm/sec.

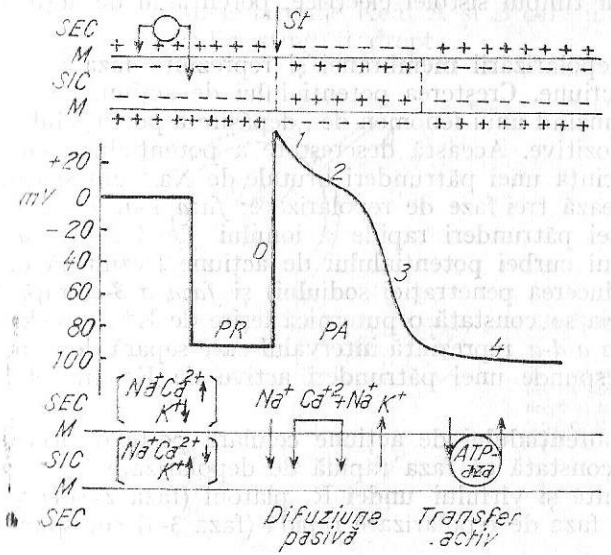


Fig. 3.169. — Relațiile dintre variațiile de potențial transmembranar și fluxurile ionice

PR — potențial de repaus; PA — potențial de acțiune; SEC — spațiu extracelular; SIC — spațiu intracelular; M — membrana celulară; St — stimul; 0, 1, 2, 3, — fazele potențialului de acțiune (sistola electrică); 4. diastola electrică.

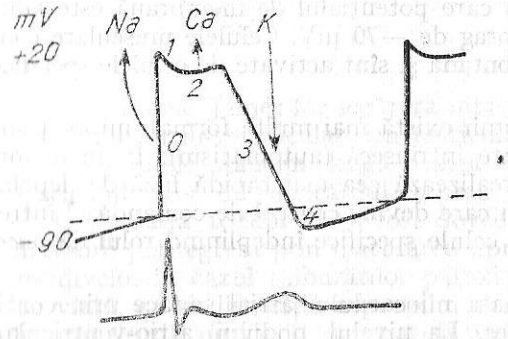


Fig. 3.170. — Potențialul de acțiune al unei celule specifice miocardice și modificările electrolitice petrecute în celulă în timpul activării și retragerii undei de excitație.

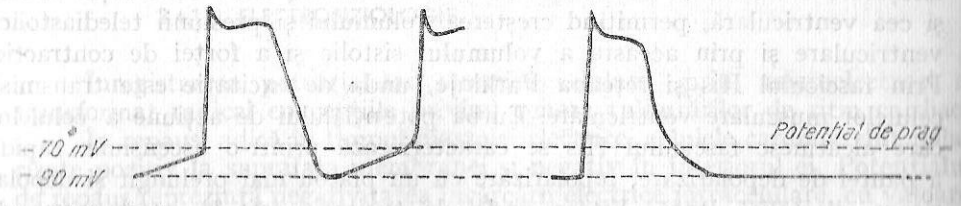


Fig. 3.171. — Curba potențialului de acțiune al celulei miocardice specifice și a celulei contractile.

În producerea tulburărilor de ritm cardiac intervin tulburări ale generării impulsurilor, ale conducerii lor și intricări ale ambelor mecanisme.

1. *Tulburarea formării impulsurilor* (modificarea automatismului nodului sinusal).

Creșterea pantei depolarizării diastolice a acestor celule este responsabilă de producerea tahicardiei sinusale, în timp ce scăderea ei poate genera bradicardie sinusală.

Depresiunea automatismului nodului sinusal prin stimulare vagală, tratament digitalic în posologii terapeutice, hiperpotasemie sau hipercalcemie poate duce la o activitate automată ectopică, îmbrăcînd aspectul de tahiaritmie atrială.

În anumite condiții (stimulare beta-adrenergică sau creșterea nivelului de catecolamine endogene sau exogene, ischemia sau hipoxia miocardică, hipopotasemia sau hipocalcemia), automatismul nodului atrio-ventricular sau a sistemului His-Purkinje poate fi exagerat. Sînt generate printr-un astfel de mecanism extrasistolele, tahicardiile joncționale și ventriculare.

2. *Tulburarea conducerii impulsurilor.* În producerea aritmiilor prin tulburarea conducerii impulsurilor intervine fie simpla blocare a impulsurilor la un anumit nivel al sistemului de conducere, fie așa numitul fenomen al „reintrării".

În mod normal, potențialul de acțiune și perioada refractară a fibrelor miocardice specifice se alungesc progresiv pornind de la nodul sinusal spre nodul atrio-ventricular și apoi spre ventriculi. La joncțiunea a două țesuturi de conducere, fibrele distale au întotdeauna o perioadă refractară efectivă mai lungă decît cea a fibrelor proximale. Ca urmare a acestui fenomen, de la o anumită frecvență în sus a impulsurilor, nu se mai poate respecta ritmul impus de nodul sinusal sau de centrii ectopici, fapt care explică blacajul parțial la nivelul nodului atrio-ventricular în aritmiile atriale foarte rapide (ritm ventricular 2/1, 3/1, în flutterul atrial). În același mod poate fi explicat și blocul de ramură dreaptă funcțional (potențialul de acțiune al ramului drept al fasciculului His este mai lung decît cel al ramului stîng).

Alteori la nivelul joncțiunii atrio-ventriculare se constată o inegalitate în rapiditatea conducerii prin grupe de fibre paralele. Se produce astfel fragmentarea frontului undei de excitație și activarea asincronă a masei musculare ventriculare, ca în cazul extrasistolelor sau tahicardiilor ventriculare. Aceasta pare a fi mecanismul principal de producere a aritmiilor ventriculare digitalice.

Fenomenul „reintrării" joacă un rol fundamental în geneza unui număr important de aritmii. Este rezultatul unei tulburări de conducere la nivelul unor grupe de celule, în timp ce fibrele alăturate au o conducere normală (fig. 3.172). Excitația normală se propagă numai pe calea B. Calea A fiind blocată, activarea ei se face pe cale retrogradă. Reintrarea este posibilă cînd zona anormală (calea A) prezintă o tulburare de conducere unidirecțională, permițînd conducerea influxului în sens retrograd după ce l-a blocat în sensul fiziologic anterograd. După străbaterea zonei de bloc unidirecțional în sens retrograd, influxul poate reexcita ansamblul miocardului pentru o singură contracție (extrasistolă), sau în mod continuu (tahicardie de reintrare). După

dimensiunea circuitului se descriu microreintrări (sub 2 mm) și macroreintrări. Modelul tipic de macroreintrare îl constituie conducerea reciprocă în interiorul nodului atrio-ventricular, capabil să realizeze ritmul reciproc joncțional. Prin macroreintrări pot fi explicate flutterul atrial, tahicardiile din sindromul W.P.W (reintrare între calea nodo-hisiană și fasciculul accesoriu), tahicardiile ventriculare (reintrări între cele două ramuri ale fasciculului His).

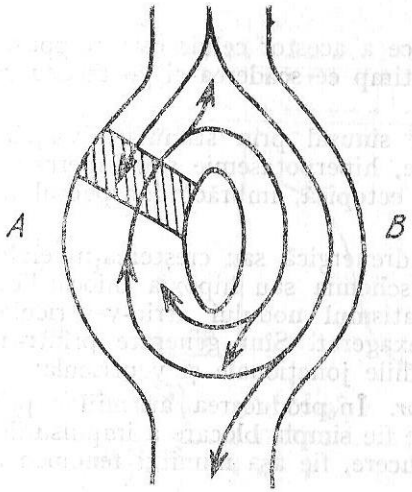


Fig. 3.172. — Ilustrarea fenomenului de reintrare (comentariu în text).

Intricarea anomaliilor de producere a influxurilor și de conducere a lor este întîlnită în parasistolie.

3.4.1.4. ETIOLOGIE

Dintre numeroasele cauze capabile să genereze tulburări de ritm la copil, prezentăm în cele ce urmează pe cele mai importante ca frecvență sau gravitate.

1. *Imaturitatea țesutului nodal.* Din punct de vedere histologic și electrofiziologic țesutul nodal nu este complet dezvoltat la naștere. Maturarea acestuia se realizează mai ales în prima lună de viață și continuă mai lent pînă la vîrsta de 2 ani cînd este atinsă dezvoltarea de la adult. În acest timp, nodul sinusal și nodul atrio-ventricular se îmbogățesc progresiv în fibre de colagen iar fasciculul His suferă o involuție fibroasă.

Imaturitatea histologică are ca rezultat electrofiziologic modificarea potențialului de acțiune cu scurtarea perioadei refractare a celulelor țesutului nodal. Ca atare, întîrzierea excitației la nivelul nodului atrio-ventricular are o durată mai scurtă decît în mod normal, iar filtrajul influxurilor la acest nivel devine mai puțin eficient. Se produc din această cauză aritmii cu frecvențe înalte de tip tahicardie paroxistică supraventriculară sau flutter 1/1. Numărul mic de celule „P" cu rol în formarea influxurilor și de celulă de tranziție cu rol în filtrarea, canalizarea și organizarea influxurilor explică instabilitatea ritmului cardiac la nou-născut și la sugarul mic, ca și apariția unor tulburări de ritm paroxistic. În plus, la această vîrstă, perioada refractară nu este riguros omogenă pentru ansamblul celulelor țesutului nodal. Se realizează astfel o fragmentare a frontului undei de excitație și activarea asincronă a masei musculare ventriculare, susceptibile să creeze circuite de reintrare care pot merge pînă la realizarea fenomenului de fibrilație. Fără să aibă caracter recidivant, aceste tulburări de ritm pot avea un prognostic sever dacă nu sînt recunoscute și tratate prompt.

2. *Malformații ale sistemului nodo-hisian.* Disritmiile prin malformații ale sistemului nodohisian pot surveni fie în contextul anumitor malformații cardiace (canal atrio-ventricular, maladie Ebstein, comunicare interatrială, transpoziție de mari vase), fie izolat, în absența altor cardiopatii structurale (discontinuitate fibroasă nodo-hisiană, agenezia nodului atrio-ventricular).

Prezența căilor de conducere aberante (fig. 3.168) constituie explicația pentru numeroase tulburări de ritm sau de conducere. Fibrele Kent A și B reprezintă substratul anatomic pentru sindromul W.P.W. (tip A și B), fibrele James se materializează electrocardiografic prin scurtarea intervalului PR fără undă delta (excitarea ventriculară se produce în mod normal prin intermediul fasciculului His), iar fibrele Mahaim, scurtcircuitînd porțiunea inferioară a fasciculului His și implantîndu-se direct în septul intraventricular produc depolarizarea prematură și anormală a ventriculilor, evidențiată electrocardiografic prin intervalul PR scurtat cu undă delta prezentă.

3. *Infecțiile intrauterine* cu virus citomegalic sînt asociate uneori cu suferințe ale nodului sino-atrial și atrio-ventricular, reflectate clinic prin bradicardie.

4. *Distensia cardiacă cronică* cu leziuni structurale nodale consecutive cardiopatiilor congenitale sau dobîndite (îndeosebi leziunile valvulare mitrale sau tricuspidiene) determină tulburări de excitabilitate, uneori și de conducere.

5. *Suferințe miocardice directe.* În această categorie sînt incluși factorii patologici care prin repercusiuni directe asupra funcției miocardice pot genera tulburări de ritm cardiac:

— miocarditele acute virale sau bacteriene;
— tulburările severe ale metabolismului hidroelectrolitic
— intoxicația digitalică;
— tumorile miocardice infiltrative sau care comprimă sistemul de conducere;
— bolile neuromusculare (ataxia Friedreich, distrofia miotonică),
— tireotoxicoza sau mixedemul,
— bolile de colagen.

6. *Bolile genetice cu răsunet asupra miocardului.* a) *Disritmii în cadrul bolilor genotipice.* Anomaliile congenitale ale metabolismului afectează în multe situații funcția miocardică și generează tulburări ale ritmului cardiac. Amintim în acest sens:

— boala Pompe (tipul II de glicogenază), produsă prin deficitul de maltază acidă intralisosomală. Se însoțește constant de lezarea miocardului. Caracteristica electrocardiografică esențială a afectării miocardice o reprezintă scurtarea intervalului PR (explicată printr-o accelerare a conducerii atrio-ventriculare prin încărcarea excesivă cu glicogen a celulelor nodale);

— mucopolizaharidozelor (în special maladia Hurler sau tipul I și maladia Hunter sau tipul II de mucopolizaharidoză) sînt incriminate în producerea unor aritmii supraventriculare apărute în perioada terminală a evoluției miocardopatiei însoțitoare;

— ocazional sînt descrise tulburări de ritm în cadrul unor dislipoidoze cum sînt maladia Fabry (sfingolipidoză în care afectarea cardiacă realizează o miocardopatie ischemică prin obstrucție coronariană, evidențiată și prin tulburări de ritm și de conducere), maladia Refsum (sfingolipidoză caracterizată prin acumularea de acid fitanic, în care afectarea cardiacă se manifestă sub forma unei miocardopatii hipertrofice asimetrice cu fibroelastoză endomiocardică însoțită frecvent de tulburări de ritm sau de conducere), hiperlipoproteinemia familială (prin ateroscleroza coronariană pe care o determină, poate fi la originea unor disritmii izolate);

— dintre anomaliile congenitale ale metabolismului proteic în care este afectată funcția miocardică și prin aceasta se însoțesc de tulburări ale ritmului cardiac menționăm: amiloidoza primitivă (evidențiată uneori prin sincope generate de tulburări de conducere atrio-ventriculare și aritmii joncționale), hiperoxalemia primitivă (responsabilă de tahicardii supraventriculare și blocuri atrio-ventriculare prin acumularea de cristale de oxalat la nivelul structurilor nodale), homocistinuria (poate fi la originea unor morți subite prin tulburări de conducere atrio-ventriculare, în raport cu leziunile degenerative ale țesutului specific);

— facomatozele și în special scleroza tuberoasă Bourneville și sindromul „Leopard" pot prezenta în cursul evoluției tulburări de conducere atrio-ventriculare sau intraventriculare și tahicardii ventriculare;

— mucoviscidoza, prin miocardopatia degenerativă însoțitoare poate realiza diferite tipuri de aritmii supraventriculare sau ventriculare.

Se însoțesc de tulburări de ritm și de conducere unele sindroame cardio-scheletice și unele heredodistrofii conjunctivo-elastice:

— Sindromul Holt-Oram sau sindromul cardiomelic (caracterizat prin defecte ale membrelor superioare, în special ale degetului mare și radiusului, umeri înguști, defect septal atrial) asociat frecvent cu aritmii supraventriculare (wandering pacemaker, disociație izoritmică, scăpări joncționale, tahicardie paroxistică și flutter atrial). Disritmiile nu sînt consecința hemodinamică a defectului septal atrial pentru că sînt descrise și la alți membri ai familiei respective care au anomalii scheletice fără defect septal atrial;

— sindromul Marfan se asociază cu tulburări de ritm (flutter atrial în special) și de conducere (blocuri atrioventriculare de grad variabil, uneori WPW) chiar și în afara oricărei localizări cardio-aortice. Se descriu tulburări de conducere atrio-ventriculară și în sindromul Ehlers-Danlos. Sindromul Barlow (sindromul clic mezosistolic — suflu telediastolic datorat prolapsului valvei mitrale în atriul stîng), observat izolat sau în cadrul unei heredodistrofii conjunctivo-elastice tip Marfan, se asociază în 25—30% din cazuri cu aritmii (extrasistole ventriculare, tahicardie și chiar fibrilație ventriculară) sau tulburări de conducere;

— tulburări de conducere atrio-ventriculare, uneori cu aspect dramatic (sincope, lipotimii, moarte subită) se descriu în cadrul *sindroamelor cardio-auditive*. Cel mai cunoscut dintre acestea este sindromul Jervell-Lange-Nielsen (forma genetică și familială a sindromului „QT prelungit — moarte subită"). Se mai descriu disritmii familiale asociate cu surditate în cadrul sindromului Bliddal (aritmie completă prin fibrilație atrială și otoscleroză).

b) *Disritmii și tulburări de conducere familiale izolate.* Se descriu tulburări de ritm și de conducere la mai mulți membri ai aceleiași familii, apărute de la naștere (congenitale) sau evidențiate după o perioadă de timp în cadrul unui proces evolutiv și progresiv care evocă o afecțiune heredodegenerativă. Disritmiile îmbracă aspectul de tahicardie paroxistică supraventriculară, cu sau fără W.P.W, tahicardie ventriculară sau blocuri atrio-ventriculare de diferite grade și mai rar aspectul de aritmii complete prin fibrilație atrială, ritmuri joncționale sau bradicardie sinusală.

7. *Aritmii consecutive chirurgiei cardiace.* De cele mai multe ori sînt consecința directă a actului operator (canularea venei cave superioare, închiderea defectului septal atrial, intervenția Mustard, repararea comunicării

interventriculare). Mai rar, tulburarea de ritm cardiac este doar relevată de intervenția chirurgicală (malformație cardiacă, anomalie de traiect sau de structură a țesutului de conducere).

8. *Tulburări de ritm idiopatice.* Originea primară a unei tulburări de ritm cardiac nu va putea fi afirmată decît după efectuarea unui bilanț cardiologic complet, după o anchetă genetică riguroasă, după un examen general aprofundat și mai ales, după o perioadă îndelungată de supraveghere.

3.4.2. CLASIFICARE

După sediul, mecanismul de formare și modul de transmitere a impulsurilor, Roberts N. și Gelband. H. (1980) clasifică astfel tulburările de ritm cardiac (tabelul 3.32).

Tabelul 3.32

Clasificarea tulburărilor de ritm cardiac

I. *Tulburări în formarea impulsului*

1. *Aritmii sinusale*
   a) Tahicardie sinusală
   b) Bradicardie sinusală
2. *Aritmii ectopice*

a. Active: — flutter atrial,
— fibrilație atrială,
— tahicardie atrială și nodală,
— tahicardie ventriculară,
— fibrilație ventriculară.

b. Pasive: — sick sinus syndrome (sindromul nodului sinusal bolnav),
— wandering pacemaker atrial,
— extrasistole atriale, nodale și ventriculare.

II. *Tulburări în conducerea impulsului*

1. Blocul de gradul I,
2. Blocul de gradul II,
3. Blocul de gradul III, suprahisian, intrahisian sau infrahisian,
4. Blocul intraventricular: — de ram drept — de diviziune anterioară a ramului stîng.

III. *Tulburări asociate în formarea și conducerea impulsului*

1. Disociația atrio-ventriculară,
2. Parasistolia,
3. Sindroamele de preexcitație,
4. Ritmurile reciproce.

3.4.3. DIAGNOSTIC

1. *Semnele și simptomele care atrag atenția asupra tulburărilor de ritm cardiac* sînt condiționate de:

— perceperea tulburărilor de ritm,

— repercusiunea generală asupra organismului.

Așa cum au dovedit-o studiile prin monitorizarea electrocardiografică (Moss A. J. și Davis R. J., 1974), multe dintre tulburările de ritm sînt asimptomatice dar pot deveni manifeste dacă amploarea lor crește. Starea anatomică a sistemului arterial cerebral și randamentul ventriculului stîng re-

prezintă factori importanți în evidențierea manifestărilor clinice ale tulburărilor de ritm cardiac. De regulă, o dată cu evoluția afecțiunii cauzale, simptomatologia devine manifestă sau se amplifică, descriindu-se: accese de paloare, cu sau fără cianoză, lipotimii, oboseală, adinamie, dureri abdominale colicative, cu sau fără grețuri sau vărsături, cefalee violentă. Copiii mai mari se pot plînge de palpitații, ameteli, dureri precordiale, sincope. Insuficiența cardiacă survine îndeosebi la vîrste mici, uneori chiar din perioada prenatală (cauză de hidramnios), alteori însă descoperirea tulburării de ritm este întîmplătoare, ocazionată de un examen clinic sistematic.

2. *Antecedentele bolnavului* sînt rareori contributive în diagnosticul aritmiilor.

Se vor căuta în antecedentele familiale existența unei maladii genotipice (scleroză tuberoasă Bourneville, boală Friedreich, boala Steinert) și îndeosebi noțiunea de sindrom QT prelungit, cu sau fără surditate (sindrom Jervell-Nielsen și Romano-Ward).

Din antecedentele personale ale copilului sînt de reținut:

— intoxicațiile acute sau cronice (îndeosebi cea digitalică),

— existența unei cardiopatii congenitale,

— intervenții chirurgicale cardio-vasculare vechi sau recente,

— infecții miocardice sau generale.

3. *Examenul electrocardiografic* este metoda cea mai importantă de precizare a existenței, naturii și particularităților tulburărilor de ritm cardiac. Pentru analiza completă a tuturor accidentelor electrocardiografice este utilă înregistrarea concomitentă a tuturor derivațiilor.

Înregistrarea electrocardiografică continuă și electrocardiograma de efort permit aprecierea frecvenței cu care survine tulburarea de ritm, durata, modalitatea de inițiere și de terminare a fiecărui acces.

4. *Electrocardiografia invazivă.* În unele aritmii este importantă cunoașterea originii anatomice, secvența formării impulsurilor și transmiterea lor. Electrocardiograma standard poate preciza cel mult natura ventriculară sau supraventriculară a tulburării de ritm. Elementele suplimentare mai sus amintite pot fi obținute prin:

— electrocardiografie esofagiană,

— electrograma fasciculului His,

— instalarea atrială sau ventriculară a unui stimulator cardiac cu studierea în dinamică a tulburării de ritm prin supunerea miocardului la excitanți artificiali perfect controlabili.

Se descriu următoarele aritmii, mai frecvent întîlnite la copil.

3.4.3.1. ARITMII PRIN TULBURĂRI ÎN FORMAREA IMPULSULUI

3.4.3.1.1. Aritmia sinusală

Este consecința variației fazice a frecvenței descărcărilor sinoatriale, consecutivă creșterilor sau descreșterilor tonusului vagal. Corelată frecvent la copil cu respirația, este mai rar constatată în anumite stări patologice (stări nevrotice, convalescența bolilor infecțioase, tratamente prelungite cu digitală sau chinidină). Aspectul morfologic al undelor este normal, dispuse însă

în cicluri cu frecvențe mai mari (în inspirație) sau mai mici (în expirație), trecerea de la un ciclu la altul făcîndu-se progresiv. Intervalul P-R este constant, iar lungimea intervalului T-P este variabilă.

3.4.3.1.2. Tahicardia sinusală

Vorbim de tahicardie sinusală cînd frecvența cardiacă depășește cu cel puțin 30% valorile normale pentru vîrstă. Limitele ei sînt greu de apreciat dată fiind ușurința accelerării ritmului cardiac la copil, dar se pot reține ca referință valori peste 180—190/min. la naștere, 170—175/min. la sugar, 150—160/min. între 1—3 ani, 125—140/min. între 4—10 ani și peste 110/min. la copilul mai mare de 10 ani.

Acțiunea unor agenți fiziologici (tonusul nervos vegetativ simpatic) sau patologici (toxine bacteriene, produși toxici de metabolism, exces în administrarea unor droguri etc.) determină creșterea permeabilității membranei celulare specifice și prin aceasta diminuă potențialul de membrană. Ca urmare a acestor modificări se produce creșterea automatismului sinusal, evidențiată prin creșterea alurei atriale și ventriculare. Tahicardia sinusală este deci un simptom de însoțire obișnuit în febră, anemie, insuficiență cardiacă, hipertiroidism, dar cel mai frecvent se observă în mod normal la copiii hipersimpaticotoni. Variațiile de frecvență în tahicardia sinusală sînt însă, notabile de la un moment la altul, în contrast cu fixitatea cadenței din tahicardiile heterotope supraventriculare.

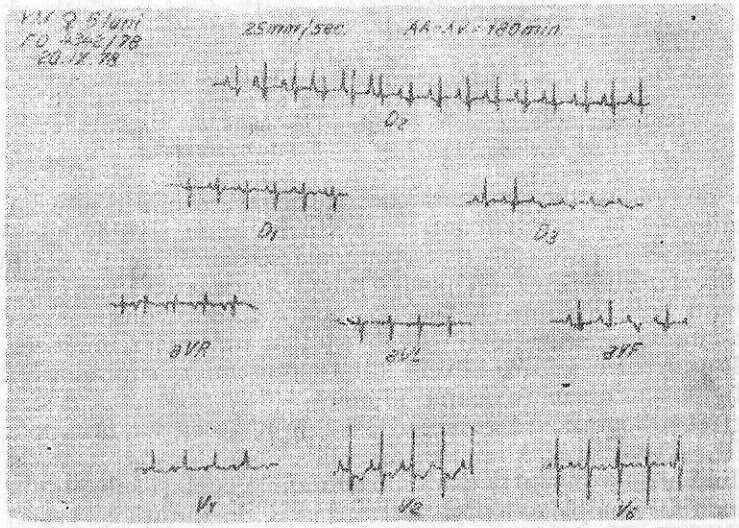


Fig. 3.173. — Tahicardie sinusală. ECG la un sugar de 6 luni. Supraslicitare AD și VD. Frecvența cardiacă 180/minut, cu intervale RR cu mici variații, aspect de T+P. Unda P ascuțită, cu amplitudinea ce depășește 3 mm. Aspect RS în conducerea V_6 cu o undă S adîncă.

Din punct de vedere electrocardiografic, tahicardia sinusală trebuie să aibă caracterele ritmului sinusal și anume fiecare undă P să fie urmată de un complex QRS la un interval PR normal, cu intervalul RR cu mici variații (fig. 3.173). Din cauza frecvenței înalte, intervalul TP (diastola) poate fi scurtat și să ia aspectul de undă T + P.

3.4.3.1.3. Bradicardia sinusală

Este o tulburare de ritm rar întîlnită în perioada copilăriei, definită convenţional ca reprezentînd reducerea frecvenţei ritmului sinusal sub 60 pulsaţii/min. la copii şi sub 80 pulsaţii/min. la sugar. Se descrie o formă

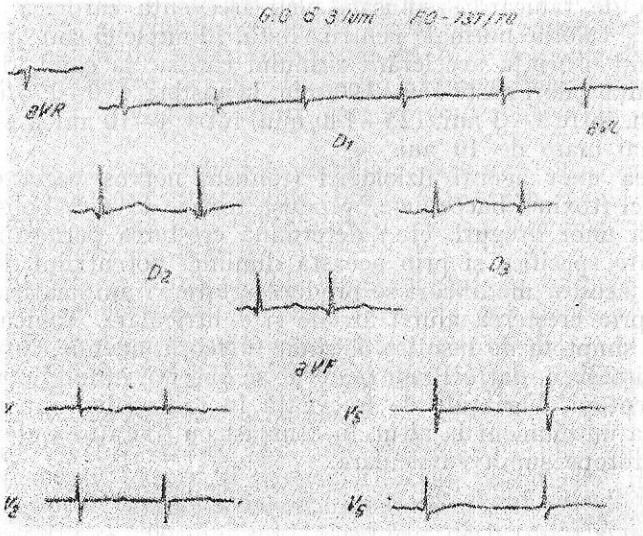


Fig. 3.174. — Bradicardie sinusală. ECG la un sugar de 3 luni. Alura atrială şi ventriculară 63/minut. Interval QT prelungit, 0,46 secunde. Modificări primare de repolarizare ventriculară (unde T de amplitudine scăzută).

fiziologică de bradicardie sinusală, constituţională sau întîlnită în anumite stări emoţionale, la sportivii antrenaţi sau în somn şi o formă constatată în anumite situaţii patologice: afecţiuni ale sistemului nervos central însoţite de hipertensiune intracraniană (tumori, hemoragii), stări care reduc metabolismul bazal (foame, mixedem), perioada de evoluţie sau de convalescenţă a unor boli infecţioase (febra tifoidă, difterie, reumatism articular acut), tulburări electrolitice severe (hiperpotasemie), supradozajul şi intoxicaţia digitalică, autointoxicaţia uremică.

Electrocardiografic se caracterizează prin asocierea următoarelor modificări (fig. 3.174):

— alură atrială şi ventriculară sub 60/min. la copil şi sub 80/min. la sugar,
— unde P, complexe QRS, interval PR de durată şi aspect normal,
— segment ST mărit,
— distanţă R—R nu întotdeauna perfect regulată,
— modificări ale repolarizării ventriculare cu aspect de hipertonie vagală (supradenivelarea segmentului ST, unde T ample, asimetrice).

3.4.3.1.4. Wandering pacemaker atrial (centrul rătăcitor intraatrial)

Este o aritmie frecvent întîlnită, generată de descărcări cu frecvenţă variată ale unor *pacemakeri* atriali diferiţi.

Clinic, frecvenţa cardiacă variază, încetinindu-se sau accelerîndu-se, iar electrocardiograma se caracterizează prin intervale R-R neregulate. Analiza traseului constată existenţa unui ciclu de bază, precedat de o undă

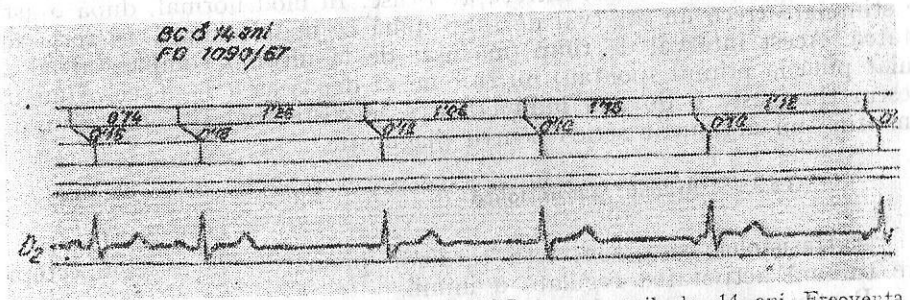


Fig. 3.175. — *Wandering pacemaker atrial.* ECG la un copil de 14 ani. Frecvenţa cardiacă variază de la o bătaie la alta, intervalul RR fiind variabil — 1,26 — 1,06 — — 1,16 — 1,22 secunde) AA şi AV 55 pulsaţii/minut. Unda P îşi schimbă progresiv morfologia, sensul (pozitiv—negativ) şi durata (0,08—0,10 sec). Intervalul PR se micşorează progresiv (0,16—0,12—0,10 sec).

P de morfologie constantă. Ciclurile generate de pacemakeri ectopici sînt mai scurte, unda P îşi modifică progresiv morfologia şi sensul, devenind din pozitivă, negativă, iar intervalul PR se mişcorează de asemenea progresiv (fig. 3.175). Acest aspect electrocardiografic se datoreşte migrării centrului ectopic de la nodul sinusal pînă la partea superioară a nodului atrio-ventricular.

Wandering pacemaker-ul atrial se întîlneşte mai ales în stările de hipertonie vagală, dar şi în leziunile miocardice indiferent de etiologie, ca şi în supradozajul digitalic.

3.4.3.1.5. Sindromul nodului sinusal bolnav *

Acest sindrom clinico-electrocardiografic se caracterizează prin ritm cardiac permanent sau tranzitoriu bradicardic, însoţit sau nu de sincope, la care se asociază uneori episoade tahicardice, iar electrocardiografic prin tulburări de electrogeneză şi conducere, dominant supraventriculare. Este rezultatul unor alterări importante în activitatea diferitelor etaje ale atriului. Scăderea automatismului sinusal este obligatorie, dar singură nu este suficientă pentru producerea manifestărilor clinice, fiind necesară şi o disfuncţie de acelaşi tip a centrilor autonomi subiacenţi (în primul rînd nodul atrio-ventricular), incapabili să preia în timp util funcţia de pacemaker al inimii. Bradicardia reprezintă factorul fiziopatologic şi clinic esenţial şi dominant al sindromului. Ea poate fi pasageră, durabilă sau permanentă, pe fondul ei putînd apare accesele de tahiaritmie. Sindromul poate fi expresia de debut a unei miocardite acute, sau miocardopatii primitive parcelare, afectînd atriul stîng sau ambele atrii, sau poate fi o manifestare în cadrul tratamentelor digitalice prelungite, în hipertiroidism, în bronhopneumopatiile acute sau cronice, sau în cadrul sindromului Jervell-Lange.

Electrocardiografia de rutină poate să nu fie suficientă pentru diagnostic, fiind necesară monitorizarea continuă (metoda Holter). Cînd şi aceasta

* Sick sinus syndrome.

din urmă nu este concludentă, se recurge la manevre de provocare sau la investigrarea nodului sinusal prin tehnica stimulării endocavitare. Pentru aprecierea activității intrinseci a nodului sinusal se aplică în atriul drept stimulări de cîteva secunde, întrerupte brusc. În mod normal, după o astfel de stimulare trece un interval de timp pînă ce nodul sinusal își reia activitatea. Acest interval de timp (măsurat de la ultimul complex atrial stimulat pînă la primul spontan) nu trebuie să depășească 1—4 sec. Alungirea acestui timp este o dovadă indirectă a scăderii automatismului sinusal și constituie un argument serios pentru diagnostic.

3.4.3.1.6. Aritmia extrasistolică

Extrasistolele sînt contracții cardiace premature de origine ectopică care tulbură activitatea regulată a inimii.

Pentru explicarea producerii extrasistolelor s-au emis mai multe ipoteze:

— existența în miocard a unuia sau a mai multor focare ectopice care emit intermitent impulsuri cu o frecvență mai mare decît a pacemakerului normal (nodul sinusal) și care găsesc miocardul în afara perioadei refractare;

— mecanismul reintrării stimulului, ipoteza care pare a fi cea mai bine documentată, în care se consideră că un stimul normal poate provoca în anumite condiții două sau mai multe contracții succesive, acceptînd existența unor căi de conducere duble longitudinale prin sistemul joncțional, prin una făcîndu-se conducerea anterogradă, iar prin cealaltă, conducerea retrogradă;

— mecanism de tipul parasistoliei, care presupune activitatea concomitentă a două focare, dintre care unul ectopic cu automatism propriu, ale cărui impulsuri se validează din cînd în cînd.

Deși pot apărea în orice perioadă a copilăriei, incidența aritmiei extrasistolice la copil este mai scăzută ca la adult, observîndu-se cu precădere la vîrstele mari. Menționăm, însă, că au fost observate extrasistole chiar din primele zile de viață și chiar în perioada intrauterină.

Pot surveni pe o inimă sănătoasă sau în diferite circumstanțe patologice: miocardopatii primitive și secundare, valvulopatii, cord pulmonar acut și cronic, intoxicații medicamentoase (digitală, chinidină, procainamidă, efedrină etc.), stimulare mecanică în cursul cateterismului cardiac sau în cursul intervențiilor chirurgicale pe inimă, focare de infecție, parazitoze intestinale.

Extrasistolele pot surveni izolat, la intrevale mai mici (după 3—4 bătăi de bază), sau mai mari (după 10—50 de bătăi de bază), în salve, sau sistematizate (bigeminism, trigeminism etc.).

După locul în care ia naștere stimulul ectopic se descriu extrasistole atriale, nodale și ventriculare, cu modificări electrocardiografice caracteristice.

a) Extrasistolele atriale sînt recunoscute pe baza următoarelor criterii electrocardiografice:

— apariția prematură a unei unde P a cărei morfologie diferă de cea a ritmului de bază sinusal (crestată, bifazică, negativă);

— interval P-R mai scurt decît cel al ritmului de bază;

— complex QRS asemănător cu al ritmului de bază;

— distanța dintre unda P extrasistolică și unda P sinusală care urmează este mai mare decît intrevalul P-P al ritmului sinusal (pauză postextrasistolică sau „decalantă"), iar intervalul între unda P extrasistolică și unda P care precedă este mai mic (bătaie precoce) (fig. 3.176).

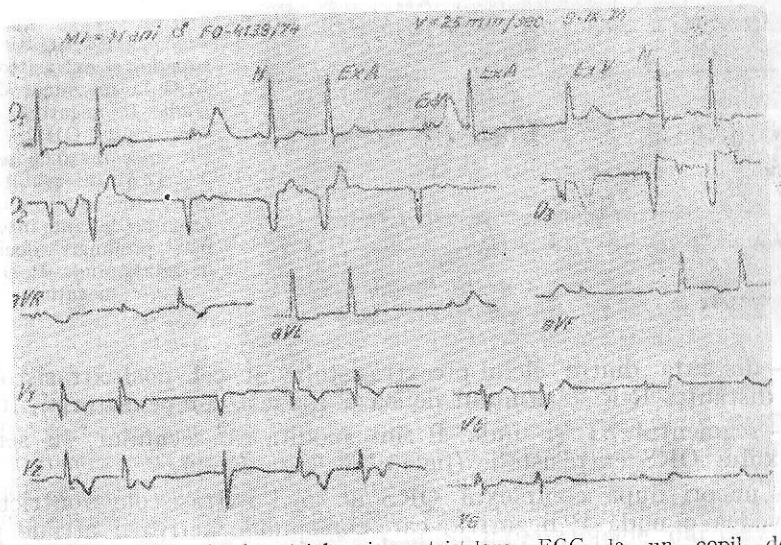


Fig. 3.176. — Extrasistole atriale și ventriculare. ECG la un copil de 11 ani.

Conducerea D_1: Bătăi normale $R_1 - R_9$; *Extrasistolă atrială* R_5 și R_7, interval RR mai mic înainte de bătaia precoce ($R_4 - R_5$ și $R_6 - R_7$) iar intervalul după extrasistolă mai mare, pauza decalantă ($R_5 - R_6$, $R_7 - R_9$); unda P nu este vizibilă, complexele ventriculare de morfologie normală. *Extrasistole ventriculare* — R_3, R_6 și R_8 în care se observă modificarea de morfologie și durată a complexului QRS însoțită de modificări secundare de repolarizare.

b) Extrasistolele nodale (joncționale) sînt contracții premature determinate de stimuli produși la nivelul nodului atrio-ventricular.

Raportul cronologic între unda P (constant negativă) și complexul QRS permite clasificarea lor în trei tipuri:

— extrasistole supranodale, în care unda P negativă prematură este urmată de complexul QRS la un interval PR sub 0,12 sec.,

— extrasistolele nodale medii, în care unda P este inclusă în complexul QRS,

— extrasistolele infranodale, cu undă P negativă, care apare după complexul QRS, cu distanța R-P sub 0,20 sec. și în general de 0,12 sec.

În afara caracterelor amintite, extrasistola nodală, fiind o contracție prematură, are un intreval R-R mai mic decît în restul înregistrării și este urmată de o pauză decalantă (fig. 3.177).

c) Extrasistolele ventriculare au același mecanism de producere ca și extrasistolele atriale sau nodale, diferind doar sediul focarului ectopic. Sînt semnificative cînd se asociază cu o suferință cardiacă evidentă, mai ales cînd îmbracă aspectul multifocal sau în salve, putînd anunța precipitarea unor aritmii severe (fibrilație sau tahicardie ventriculară).

Extrasistolele ventriculare se recunosc pe baza următoarelor criterii morfologice electrocardiografice:

— absența undelor P de origine supraventriculară,

— complexul QRS extrasistolic survine prematur, este lărgit, cu o durată mai mare de 0,13 sec., deformat și de voltaj crescut,

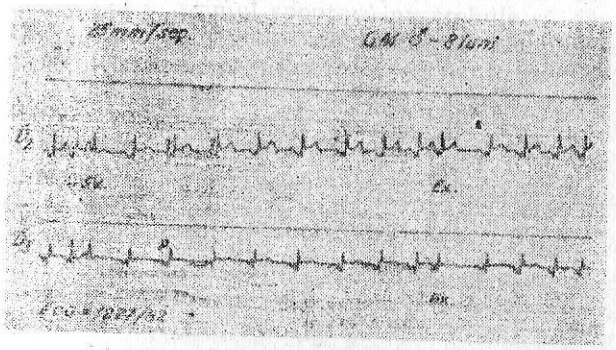


Fig. 3.177. — Ritm nodal superior și extrasistole nodale. ECG la un sugar de 8 luni. Unda P negativă precedînd complexul QRS. Intervalul PR micșorat 0,06 sec. Bătaia 3 și 12 au intervalul RR dinaintea lor mai mic și sînt urmate de un interval RR mai prelungit decît ritmul de bază; unda P_3 și P_{12} este negativă.

— distanța dintre ciclul preextrasistolic și cel postextrasistolic este dublul distanței R-R a ritmului de bază (pauză compensatorie),

— segmentul ST și unda T sînt modificate secundar, în sens opus complexului QRS extrasistolic (fig. 3.178, fig. 3.179),

— uneori după complexul QRS al unei extrasistole ventriculare se poate vedea o undă P negativă, care corespunde activării atriale produsă prin transmiterea retrogradă a excitației de la ventriculi, sau un P pozitiv,

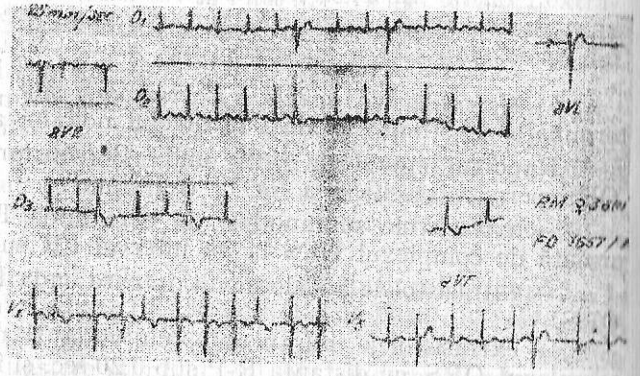


Fig. 3.178. — Extrasistole ventriculare cu sediu în ventriculul stîng. ECG la un copil de 3 ani. În conducerea D_1; R_6 și R_9 extrasistole ventriculare (modificare de morfologie a complexului ventricular cu intervalul mai mic înaintea extrasistolei și pauză compensatorie după extrasistolă, cu modificarea secundară de repolarizare; unda T modificată ca morfologie și amplitudine). Complexul ventricular modificat ca morfologie este în sens negativ în iconducerile D_1, V_5 și V_6 ndicînd originea stîngă a bătăii precoce.

care reprezintă următorul P al ritmului sinusal de bază (măsurarea intervalelor P-P permite identificarea).

Configurația complexului QRS permite localizarea focarului ectopic în miocardul ventricular. Extrasistolele cu sediul în ventriculul drept activează mai întîi miocardul acestui ventricul, apoi pe cel al ventriculului stîng. Ca atare, complexul QRS extrasistolic are un sens pozitiv în D_1 V_5, V_6

și negativ în D_3, V_1 și V_2. Extrasistolele cu sediul în miocardul ventricular stîng au vectorul de activare îndreptat de la stînga la dreapta și ca atare, complexul QRS extrasistolic este de sens negativ în conducerile D_1, V_5 și V_6 și pozitiv în conducerile D_3, V_1 și V_2. Extrasistolele bazale au com-

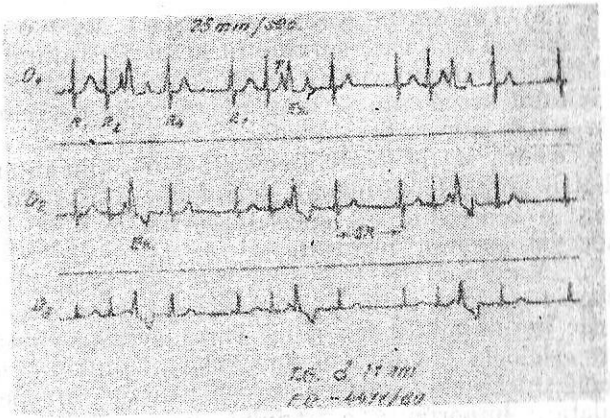


Fig. 3.179. — Extrasistole ventriculare — Bloc sino-atrial. ECG la un copil de 14 ani. *Extrasistole ventriculare*-R_3-R_7-R_{11}. Modificare de morfologie a complexelor ventriculare respective, cu bătaie precoce (R_2-R_3, R_6-R_7, R_{10}-R_{11}) și pauză compensatorie (R_3-R_4, R_7-R_8 și R_{11}-R_{12}), modificări morfologice și de sens ale undelor T respective. *Bloc sino-atrial:* R_4-R_5 și R_8-R_9 în care intervalul RR are o durată dublă decît durata ritmului de bază, și lipsa undei P în acest interval.

plexe QRS pozitive în toate conducerile standard și în conducerea precordială V_3, iar extrasistolele apicale au complexe ventriculare negative în toate conducerile standard și în conducerea precordială V_3. În sfîrșit, extrasistolele ventriculare, cu sediul în septul interventricular, inițiază procesul de depolarizare pe căi mai mult sau mai puțin normale, rezultatul fiind un complex QRS cu modificări minime de morfologie, dar care survine precoce și este urmat de pauză compensatorie.

3.4.3.1.7. Tahicardii hetrerotrope

În funcție de originea lor se descriu (fig. 3.180):

A. tahicardii atriale;

B. tahicardii joncționale, produse la nivelul nodului atrio-ventricular, sau în trunchiul fasciculului His;

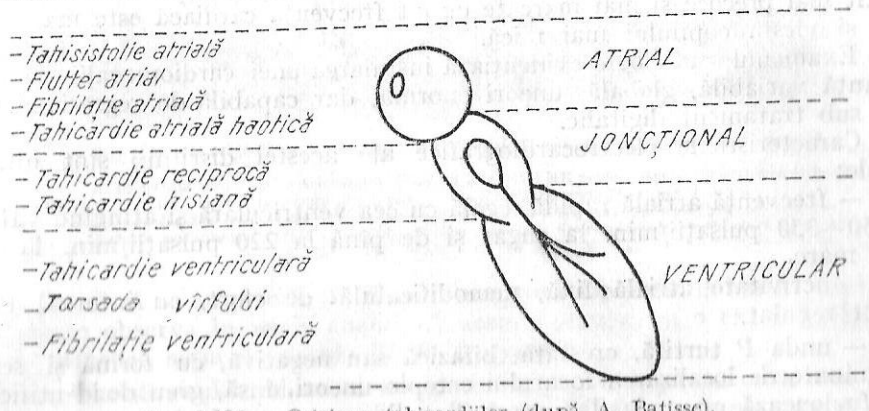


Fig. 3.180. — Originea tahicardiilor (după A. Batisse).

C. tahicardii ventriculare, cu sediul de producere în ventriculi, după divizarea fasciculului His.

A *Tahicardii atriale.* Sînt reunite în această grupă de aritmii: tahicardia paroxistică, flutterul atrial, fibrilația atrială și tahicardia atrială haotică.

a) *Tahicardia paroxistică atrială.* Este o tulburare de ritm rapidă, regulată și fixă care survine în atacuri cu durată variabilă și al cărei mecanism de producere constă în depolarizarea rapidă a unui focar ectopic hiperexcitabil atrial sau a unui microcircuit de reintrare localizat la un grup de celule miocardice atriale.

Fără să fie foarte frecventă (10% din internările unui serviciu de pediatrie după Landtmann), se impune a fi cunoscută datorită gravității pe care o reprezintă (în special la vîrstele mici), în absența unui tratament adecvat prompt instituit.

Maximum de frecvență este constatat la sugarul cu vîrstă cuprinsă între 1—5 luni, perioadă cînd este și cel mai greu de identificat agentul etiologic declanșant al accesului. După această vîrstă, frecvența crizelor scade, iar etiologia organică devine evidentă într-o proporție crescîndă de cazuri (boli infecțioase, cardiopatii congenitale, în special cele care presupun o dilatare importantă a atriului drept, fibroelastoza și alte miocardopatii primitive, miocardite, tumori cardiace). Cateterismul cardiac și chirurgia cardiacă sînt citate de asemenea printre cauzele care pot declanșa un acces de tahicardie paroxistică atrială.

Debutul este brutal, dar recunoașterea tulburării de ritm este adesea întîrziată din cauza aspectului înșelător al accesului. Diagnosticul este adeseori stabilit abia după apariția insuficienței cardiace, rapid instalată datorită frecvenței înalte a ritmului ventricular. Atrag atenția agitația marcată, cianoza buzelor și a extremităților, tulburările digestive (diaree, vărsături), tulburările respiratorii (dispnee, polipnee, tiraj intercostal și subcostal), febră, stare de șoc, manifestări neurologice (agitație, convulsii, comă), consecutive hipoxiei cerebrale. La examenul obiectiv se notează tahicardie greu sau imposibil de numărat, cu zgomote cardiace bine bătute, regulate, cu egalizarea pauzelor. Tensiunea arterială este coborîtă, adesea greu de măsurat. Semnele de insuficiență cardiacă nu apar decît după 24—36 ore de la instalarea tulburării de ritm, uneori chiar după 48 ore și sînt cu atît mai precoce și mai marcate cu cît frecvența cardiacă este mai ridicată și vîrsta copilului mai mică.

Examenul radiologic evidențiază instalarea unei cardiomegalii de importanță variabilă, globală, uneori enormă, dar capabilă de regresiune rapidă sub tratament digitalic.

Caracteristicile electrocardiografice ale acestei disritmii sînt următoarele:

— frecvență atrială rapidă, egală cu cea ventriculară și atingînd valori de 250—350 pulsații/min. la sugar și de pînă la 220 pulsații/min. la copilul mare,

— activitate atrială fixă, nemodificabilă de efort, cu interval P-P perfect regulat,

— unda P turtită, crestată, bifazică sau negativă, cu formă și sens determinate de localizarea focarului ectopic uneori, însă, greu de identificat cînd fuzionează cu unda T (aspect T + P),

— fiecare undă P este urmată de un complex QRS de morfologie normală,

— segmentul ST este deseori subdenivelat și unda T este turtită sau chiar negativă, ca expresie a tulburărilor de repolarizare determinate de tahicardia excesivă (fig. 3.181 A),

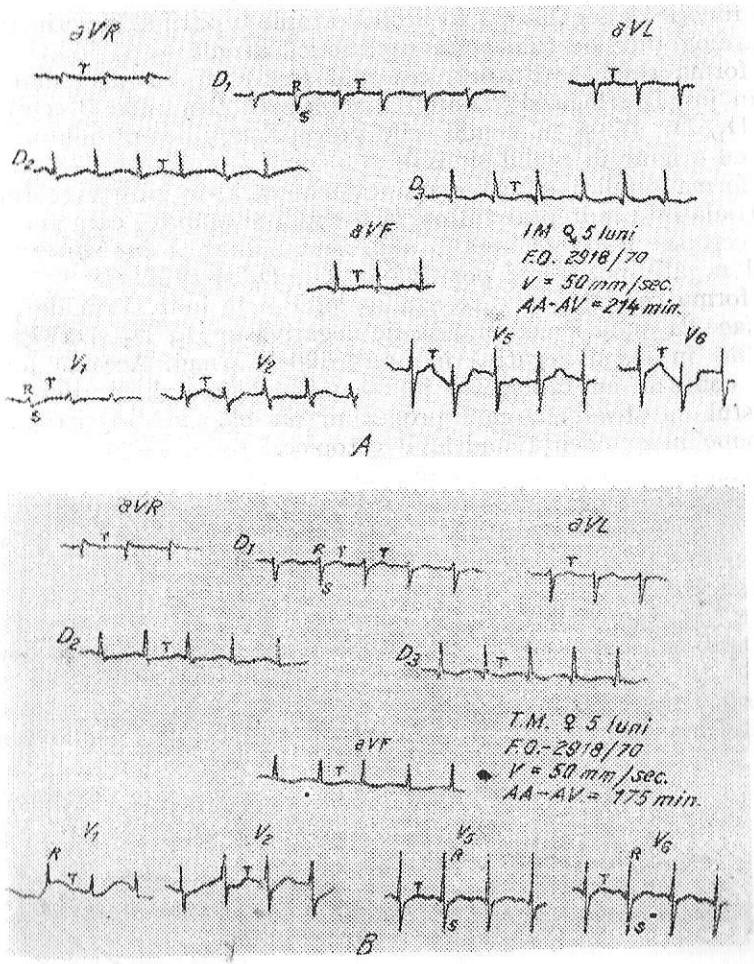


Fig. 3.181.—ECG la un sugar de 5 luni. *Tahicardie paroxistică atrială:*

A. Frecvența atrială și ventriculară 214/min cu intervalul RR perfect regulat cu o durată de 0,28 sec., unde T de amplitudine scăzută și contopite cu unda P (aspect T + P.)
B. După cedarea crizei — frecvența atrială și ventriculară 175/minut. Tulburări primare de repolarizare posttahicardie(unda T de amplitudine scăzută). Suprasolicitare ventriculară dreaptă (AQRS + 120°, unda S adîncă în V_5 și V_6.

— dacă se surprinde pe traseul electrocardiografic debutul unui atac, se poate observa în unele cazuri că accesul începe cu o extrasistolă, după care urmează seria de sistole foarte frecvente,

— la sfîrșitul unui acces se poate înregistra o pauză ceva mai lungă, adeseori urmată de una sau cîteva bătăi de înlocuire, după care se insta-

lează ritmul sinusal, sau alt ritm de bază, putînd persista un anumit timp unele modificări ale segmentului ST și ale undei T (subdenivelare), interpretate ca expresie a unor perturbări metabolice funcționale (fig. 3.181 B).

— electrocardiograma intercritică poate fi normală, dar într-un număr de cazuri (10—25%) poate fi evidențiat un sindrom de preexcitație ventriculară, factor predispozant al acceselor tahicardice.

În funcție de localizarea focarului ectopic în atrii se descriu trei forme electrocardiografice de tahicardie paroxistică atrială:

— forma cefalică dreaptă, cea mai frecventă, în care depolarizarea se face în jos, la stînga și înainte, caracterizată prin unde P ectopice pozitive în D_1, D_2, D_3 și în conducerile precordiale, diferențiindu-se puțin de unda P cu origine în nodul sinusal,

— forma cefalică stîngă, variantă mai rară, în care vectorul de activare atrială este îndreptat în jos, la dreapta și înainte, caracterizată prin unde P ectopice negative în D_1, aVL și V_6, difazică în V_1, invers decît normalul negativ-pozitiv și pozitivă în D_2, D_3 și aVF,

— forma caudală, în care axa undei P este îndreptată de jos în sus, ceea ce face ca unda P ectopică să fie negativă în D_2, D_3 și aVF, de mică amplitudine în D_1 și negativă în precordialele stîngi. Această formă pretează la confuzie cu tahicardia joncțională. Pentru diferențiere se poate folosi testul cu striadină, care producînd un bloc atrio-ventricular anterograd pune în evidență undele P ectopice.

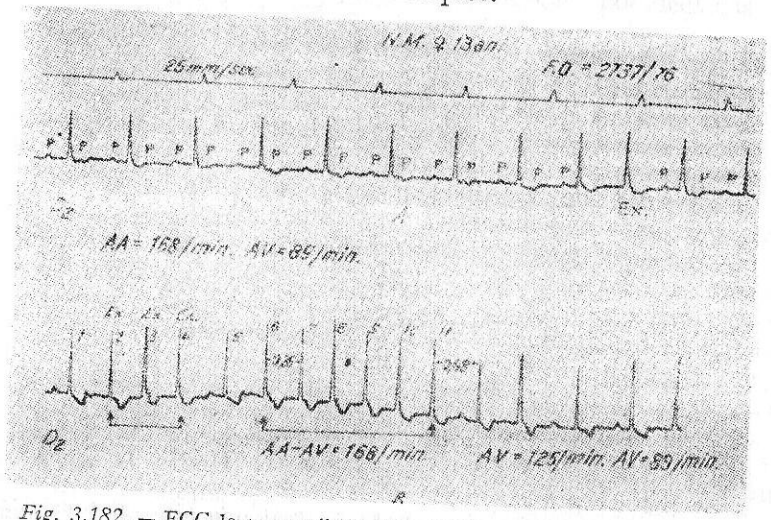


Fig. 3.182. — ECG la un copil de 13 ani. Bloc atrio-ventricular gr. II de tip 2/1. Extrasistole ventriculare. Tahicardie paroxistică atrială.

A. Bloc atrio-ventricular gr. II de tip 2/1 — 2 unde P urmate de un complex QRS. Extrasistolă ventriculară — R_{10}. B. Pasă de tahicardie paroxistică atrială de la R_6 la R_{11} cu o frecvență de 168/minut, intervalul RR perfect regulat de 0,36 sec., R_1 aspect normal al activității atriale și ventriculare; R_2—R_3—R_4 extrasistole atriale.

De regulă, în tahicardia paroxistică atrială, conducerea activității atriale la ventriculi este 1: 1. În rare cazuri, poate fi observat un grad de bloc atrio-ventricular, astfel că transmiterea activărilor atriale la ventriculi se face în raport de 2: 1, 3: 1, sau sub forma unui bloc atrio-ventricular progresiv (Wenckebach) (fig. 3.182).

Recurențele de tahicardie paroxistică sînt obișnuite, mai ales dacă primul atac s-a produs după depășirea perioadei de nou—născut și de sugar.

— b) *Flutterul atrial.* Este o tulburare de ritm rară la copil, caracterizată prin activări atriale regulate și ritmice, cu o frecvență în jur de 300/min., din care de obicei numai o parte se transmit la ventriculi, determinată de

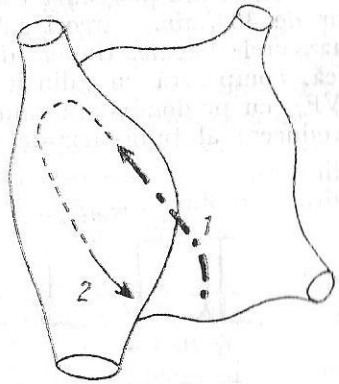


Fig. 3.183. — Activarea atrială în *flutterul* atrial (după J. Fidelle)

1. Activarea se face inițial de jos în sus cuprinzînd septul interatrial porțiunea adiacentă a atriului drept și atriul sting în întregime. 2. În al doilea timp, se activează porțiunea cefalică a atriului drept, apoi peretele antero-extern, de sus în jos, cu o viteză mai lentă.

o mișcare circulară intraatrială, obișnuit în sens antiorar (fig. 3.183, 3.184). La sugar și copilul mic se descriu cazuri de flutter atrial fără blocaj, de tip 1: 1. Pentru diferențierea acestei forme de flutter de tahicardia paroxistică atrială este necesară degradarea tranzitorie a frecvenței ventriculare prin manevre vagale sau, mai bine, prin testul la striadină. Modificarea transmiterii atrio-ventriculare de la 1:1 la 2:1, 3: 1, 4:1, etc. realizată prin mijloacele menționate permite analiza undelor atriale rapide și diferențierea între cele două tulburări de ritm.

Flutterul atrial apare de obicei secundar unor cardiopatii prost tolerate care evoluează cu dilatare atrială importantă (stenoză mitrală, defect

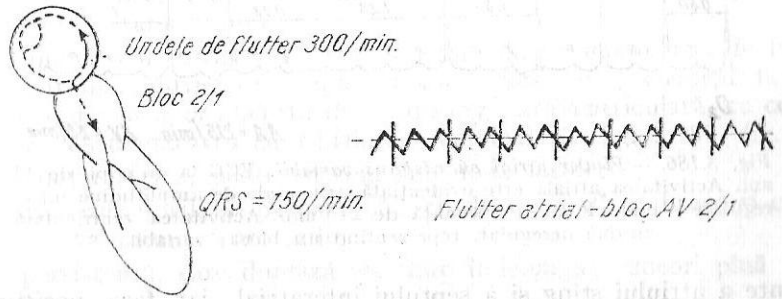


Fig. 3.184. — *Flutter atrial* — bloc A-V 2/1. Mecanism de producere.

septal atrial, maladie Ebstein, canal atrio-ventricular), dar se descrie și în cursul cateterismului cardiac, în timpul operațiilor pe inimă, în intoxicația digitalică, iar în primele luni de viață, chiar și pe un cord aparent indemn (prin imaturitatea țesutului de conducere).

Clinic se caracterizează prin aceeași simptomatologie întîlnită la toate tulburările de ritm ectopice cu frecvență înaltă: agitație, paloare, palpitații, insuficiență cardiacă. Tulburarea de ritm poate fi evidențiată de la naștere (flutter atrial congenital), în perioada de sugar, sau la copilul mai mare. Forma congenitală este în genere mai bine tolarată, în timp ce flutterul apărut la vîrste mai mari se însoțește cu rapiditate de decompensare cardiacă.

Electrocardiograma este caracteristică, evidențiind frecvența fixă în jur de 300/min., rareori sub 280/min., a undelor atriale, neinfluențată de manevrele vagale. Undele de flutter (F) au morfologia difazică caracteristică, comparată cu „dinții de ferăstrău" în derivațiile frontale (D_2, D_3, aVF), cu predominanța componentei negative, în concordanță cu modul de producere al tulburării de ritm (partea negativă corespunde depolarizării

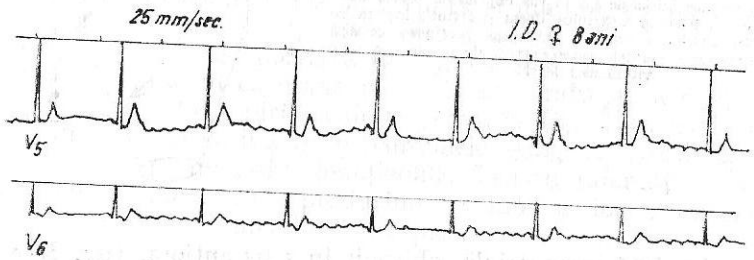


Fig. 3.185. — Flutter atrial. ECG la un copil de 8 ani. Activitatea atrială sub forma unor unde de amplitudine mică, regulate asemănătoare cu dinții de fierăstrău — unde F — și cu o frecvență de 300/min. Activitatea ventriculară survine perfect regulat, complexele QRS nemodificate ca morfologie și cu o frecvență de 44/min. Blocajul se produce 6/1.

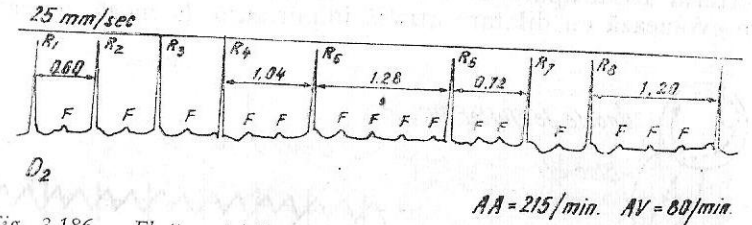


Fig. 3.186. — Flutter atrial cu răspuns variabil. ECG la un copil de 13 ani. Activitatea atrială este evidențiată prin unde de amplitudine mică, regulate — unde F cu o frecvență de 215/min. Activitatea ventriculară survine neregulat, reprezentînd un blocaj variabil.

ascendente a atriului stîng și a septului interatrial, iar faza pozitivă activării feței anterioare a atriului drept). Undele de flutter apar însă, cel mai evidente în conducerile precordiale drepte unde electrodul este cel mai apropiat de atriul drept. Linia izoelectrică dintre undele atriale nu se evidențiază în condiții obișnuite; apare însă, în conducerile precordiale drepte. Conducerea atrio-ventriculară este variabilă, cel mai frecvent în tipul 2/1. Complexele QRS sînt de obicei fine (fig. 3.185, fig. 3.186).

c) *Fibrilația atrială.* Este de asemenea o tulburare de ritm rară la copil, care complică de obicei evoluția cardiopatiilor valvulare dobîndite, mult mai rar cardiopatile congenitale, caracterizată prin activitate atrială anarhică și cu frecvență extremă, fără eficacitate hemodinamică. Activările și contracțiile atriale parcelare, fragmentate, determină de fapt o stare de „paralizie" a atriilor, care nu mai prezintă o sistolă propriuzisă.

Fibrilația atrială compromite funcția cardiacă pe de o parte prin suprimarea contracției atriale, iar pe de altă parte prin aritmia ventriculară. Este cunoscut faptul că în mod normal pompa atrială contribuie la completarea umplerii ventriculare la sfîrșitul diastolei. Suprimarea funcției atriale reduce debitul cardiac cu aproximativ 20%. Aritmia ventriculară, în deosebi cînd este rapidă, contribuie și ea la reducerea debitului cardiac prin reducerea duratei diastolei și prin creșterea reziduului postsistolic al contracțiilor ineficiente. Asocierea acestor factori, la care se asociază leziunile miocardice și valvulopatiile preexistente, explică apariția insuficienței cardiace în fibrilația atrială.

Pierderea contracției atriale și scăderea debitului cardiac condiționează apariția trombozelor parietale atriale (îndeosebi în atriul stîng). Aceste tromboze, rareori voluminoase, constituie un risc permanent de embolie, fie pulmonară fie în circulația sistemică (cerebrală, abdominală, a membrelor).

Diagnosticul de fibrilație atrială este ușor în prezența unei tahiaritmii complete (între 120 și 160/min.), cu zgomote cardiace de intensitate variabilă de la o bătaie la alta (în funcție de lungimea diastolei premergătoare) și în care pulsațiile atriale se succed la intervale neregulate. Dacă se compară simultan frecvența pulsului arterial și frecvența contracțiilor cardiace percepute la auscultația inimii, se constată frecvent un deficit al pulsului periferic.

Electrocardiograma prezintă următoarele modificări:

— absența undelor P, înlocuite de oscilații permanente ale liniei izoelectrice (unde f), inegale ca formă, durată și amplitudine, cu o frecvență cuprinsă între 400 și 600/min. mai bine evidențiate în D_2, D_3 și aVF,

— conducerea atrio-ventriculară este neregulată, cu complexe QRS inegal spațiate (tahiaritmie),

— conducerea intraventriculară nu este direct modificată de fibrilația atrială; aritmia ventriculară rapidă poate realiza însă, condiții favorabile pentru producerea unor aberații de conducere intraventriculară, cu complexe QRS largi, asemănătoare cu fibrilația ventriculară (fig. 3.187, fig. 3.188).

Fibrilația atrială poate surveni sub două forme:

— în crize (fibrilație paroxistică), cu debut și sfîrșit brusc și cu o durată de cîteva minute, ore, zile,

— persistentă, care durează un timp îndelungat, uneori pînă la sfîrșitul vieții.

Terenul pe care se dezvoltă tulburarea de ritm (cardiopatii în mod obișnuit severe, cu cardiomegalie importantă), pierderea contractilității atriale și frecvența ventriculară rapidă, explică prognosticul nefavorbil al fibrilației atriale la copil. Durata medie de supraviețuire este de 10 luni la copii cu vîrsta cuprinsă între 10 și 12 ani și de 30 luni la adolescenți (Puech P., Crolleau R.).

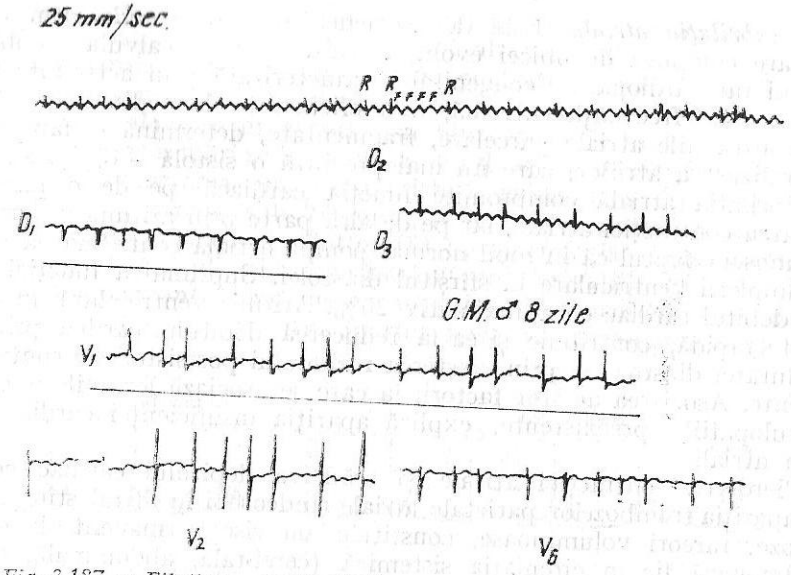


Fig. 3.187. — Fibrilația atrială. ECG nou-născut de 8 zile. În conducerea D_2 se observă activitatea atrială sub forma unor oscilații de amplitudine mică, neregulate ca durată și morfologie cu o frecvență de 400/min. Activitatea ventriculară survine neregulat la o frecvență de 107/min.

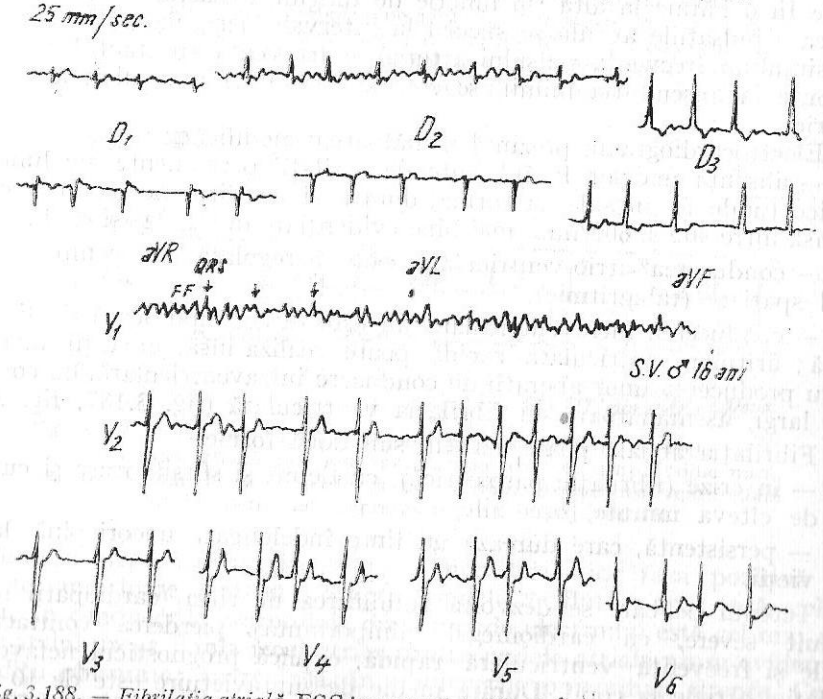


Fig. 3.188. — Fibrilația atrială. ECG la un copil de 16 ani. În conducerea V_1 — activitatea atrială survine neregulat, de morfologie și durată variabilă — unde f — cu o frecvență de 500/min. Activitatea ventriculară neregulată cu o frecvență de 140/min.

d) *Tahicardiile atriale haotice.* Definesc un tip dezorganizat de aritmie atrială, caracterizat după criteriile formulate în 1969 de Phillips J. și Burch G. astfel:

— absența unui pacemaker atrial dominant,

— prezența unor unde P avînd cel puțin 3 morfologii diferite într-o singură derivație electrocardiografică,

— intervalele PP, PR și RR care variază continuu.

Mecanismul de producere al acestei tulburări de ritm este incomplet cunoscut. Se presupune că lipsa dominanței nodului sinusal face ca centrii atriali ectopici să preia pasager conducerea activității inimii. Poate fi vorba de centri multipli sau de un focar unic dar mobil. Conducerile atriale aberante ar putea contribui la variabilitatea undelor P și a intervalelor PR. Scurtarea perioadei refractare a miocardului atrial sugerează și posibilitatea unui mecanism de reintrare.

Tahicardiile atriale haotice sînt observate în patologia infantilă exclusiv la sugarii mici, cel mai adesea în prima lună de viață, sînt spontane, fără corelație cu un supradozaj digitalic așa cum se observă la adult. Toleranța lor hemodinamică este satisfăcătoare deoarece un bloc atrio-ventricular protejează ventriculii.

Electrocardiografic realizează în ansamblu un traseu foarte neregulat:

— atriograma este polimorfă, de mare frecvență (pînă la 500—600/min.),

— pentru perioade scurte pot apărea aspecte de flutter, fibrilație, sau chiar ritm sinusal,

— conducerea atrio-ventriculară este variabilă,

— complexele QRS sînt adesea lărgite de un bloc de ramură funcțional (fig. 3.189 A-B-C-D).

Spre deosebire de adult, evoluția este obișnuit favorabilă.

B. *Tahicardii joncționale.* Termenul de tahicardie joncțională se aplică tahicardiilor cu originea în căile de conducere de la joncțiunea atrio-ventriculară, adică în nodul atrio-ventricular, fasciculul His și în unele conexiuni atrio-ventriculare accesorii. Această denumire, relativ recent introdusă, a fost necesară după desființarea conceptului de tahicardie nodală.

În funcție de mecanismul de producere se descriu două forme de tahicardii joncționale: tahicardii joncționale reciproce și tahicardii hisiene (ritmuri joncționale accelerate).

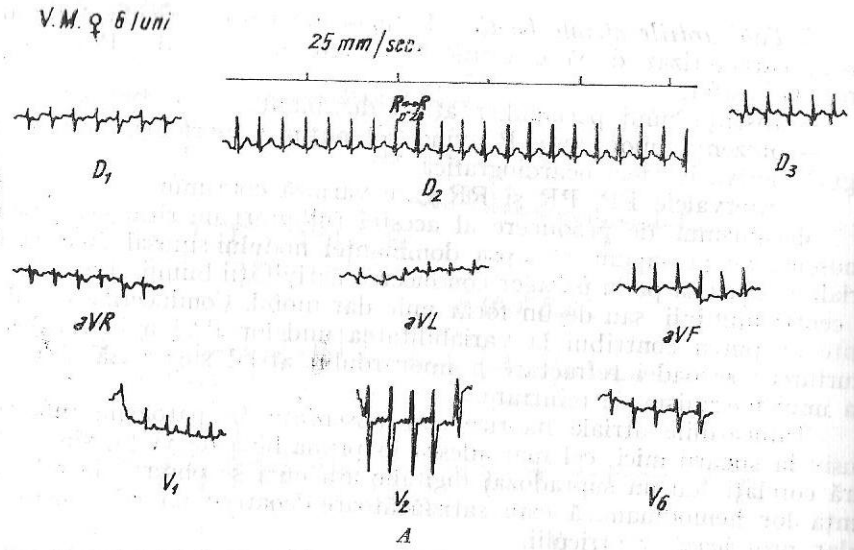
a) *Tahicardiile joncționale reciproce* includ tahiaritmiile cu originea în nodul atrio-ventricular sau în căile accesorii ale acestuia, produse prin intervenția foarte probabilă a unui mecanism de reintrare (ritm reciproc).

Apariția mecanismului de reintrare este consecința unor situații particulare de histologie și electrofiziologie a nodului atrio-ventricular și căilor de conducere de la joncțiunea atrio-ventriculară:

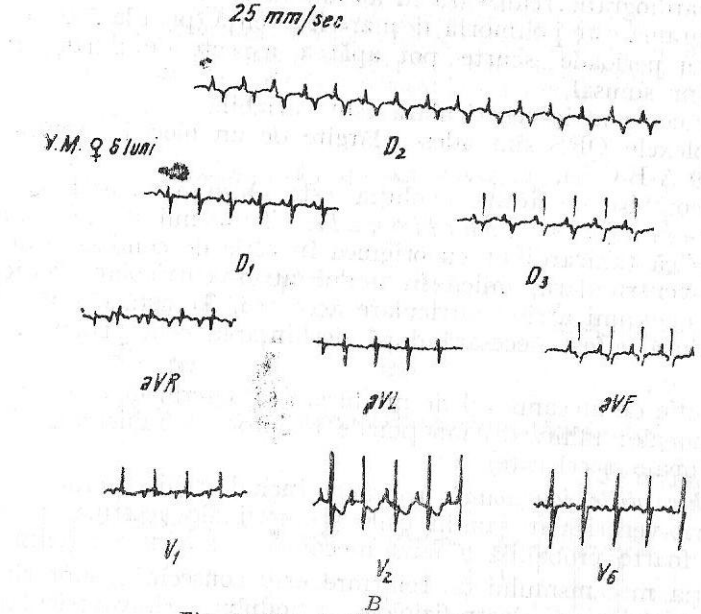
— structură plexiformă și eterogenă a nodului atrio-ventricular (care favorizează fragmentarea undei de excitație),

— zona de tranziție dintre nodul atrio-ventricular și fasciculul His este singura cu proprietăți de automatism,

— existența căilor de conducere accesorii (fasciculul Kent, fibrele atrio-hisiene James și fibrele paraspecifice Mahaim) cu perioadă refractară mai lungă decît căile normale.



A

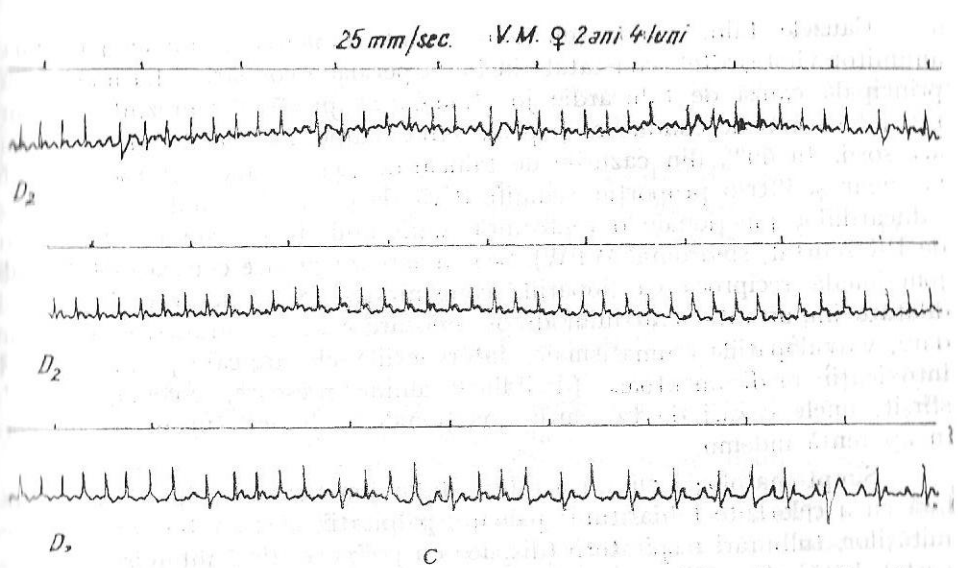


B

Fig. 3.189. — Tahicardie atrială haotică.

A. La 6 luni aspect de tahicardie paroxistică atrială, cu o frecvență atrială și ventriculară de 214/min. Aspect T + P. Măsurarea intervalului RR pe întreaga înregistrare indică mici variații de durată, nu este perfect regulat. B. La 48 de ore după criză, aspect de ritm sinusal cu frecvența atrială și ventriculară 150/min. Suprasolicitare atrială dreaptă (unda P de amplitudine de 3 mm) și suprasolicitare ventriculară dreaptă (aspect Rs în V_1 și unde S adînci în V_6).

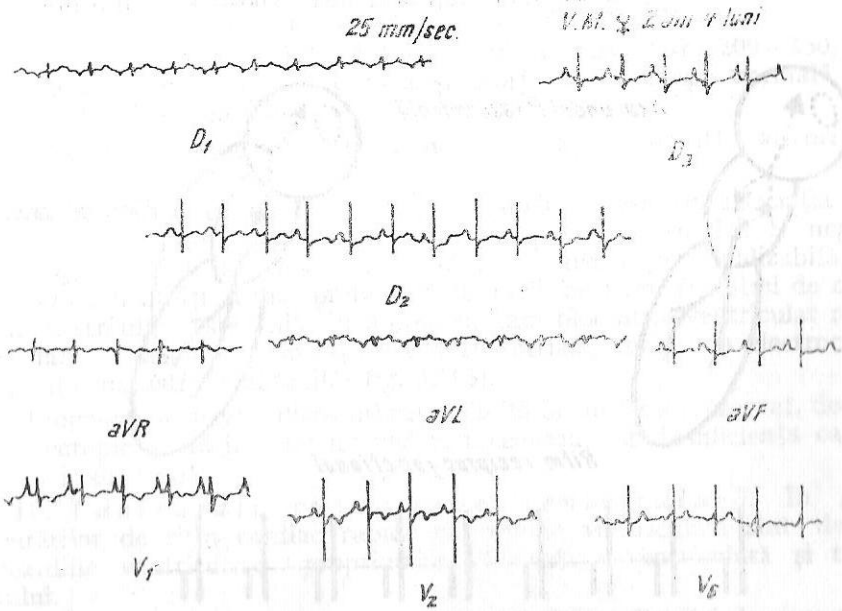
Fenomenul de reintrare se realizează fie prin disocierea longitudinală a căilor de conducere (ca în tahicardiile prin reintrare intranodale), fie prin utilizarea căilor accesorii (ca în tahicardiile din sindromul de preexcitație) (fig. 3.190).



C

Fig. 3.189. — Tahicardie atrială haotică. C. La 2 ani 4 luni. Se observă un polimorfism a activității atriale.

a) Aspect de fibrilație atrială (unde f de amplitudine mică neregulate și cu o frecvență în jur de 500/min., complexe ventriculare ce survin neregulat la o frecvență de 230/min, de morfologie normală). Intermitent se înscriu extrasistole ventriculare (complexe QRS modificate ca morfologie) b) Aspect de fibrilație atrială c) În prima porțiune R_1 și — R_{10} aspect de flutter atrial cu răspuns 1/1 — (activitatea atrială evidențiată prin unde F de amplitudine mică, regulate și cu o frecvență de 300/min. Activitatea ventriculară survine regulat, tot la o frecvență de 300/min. cu complexe QRS de aceeași morfologie. După R_{10} perioadă de fibrilație atrială cu extrasistole ventriculare. În ultima porțiune aspect de bloc atrioventricular gr. II tip 2/1 (la 2 unde P de morfologie și durată normală survine un complex ventricular normal).



D

Fig. 3.189. — Tahicardie atrială haotică D. La 5 zile de la înregistrarea precedentă aspect de ritm sinusal cu AA și AV de 120/min. Suprasolicitare atrială dreaptă (unde P de amplitudine de 4 mm în conducerea D_2). Interval PR normal de 0,14 sec., dar cu unde P negative în D_1 și aVL.

Cauzele tahicardiilor joncționale sînt numeroase, unele particulare anumitor vîrste, altele constatate în toată perioada copilăriei. La nou născut, principala cauză de tahicardie joncțională reciprocă o reprezintă imaturitatea țesutului de conducere și persistența temporară a căilor de conducere accesorii. În 60% din cazurile de tahicardie joncțională reciprocă întîlnite la sugar și într-o proporție semnificativă de cazuri la copilul mare, cauza tahicardiilor joncționale o reprezintă sindromul de preexcitație (sindromul de PR scurtat, sindromul WPW). Se mai notează printre cauzele de tahicardie joncțională reciprocă cardiopatiile congenitale, în special cele însoțite de dilatare importantă a atriului drept, miocardopatiile primitive sau secundare, valvulopatiile reumatismale, intervențiile chirurgicale pe inimă, unele intoxicații medicamentoase (digitalice, amine presoare, cofeină, etc). În sfîrșit, unele cazuri de tahicardii joncționale reciproce survin pe un cord în aparență indemn.

Simptomatologia clinică a tahicardiilor joncționale reciproce este similară cu a celorlalte tahiaritmii: paloare, palpitații, cianoza buzelor și extremităților, tulburări respiratorii (dispnee cu polipnee, tiraj intercostal și subcostal, bătăi ale aripilor nasului), stare de șoc, tulburarea conștienței, uneori convulsii, tulburări digestive. Obiectiv se notează tahicardie, zgomote cardiace bine bătute, regulate, cu egalizarea pauzelor, puls frecvent, perfect regulat.

Electrocardiografic sînt caracteristice următoarele modificări:

— frecvență cardiacă fixă, cuprinsă între 200—300 bătăi/minut,

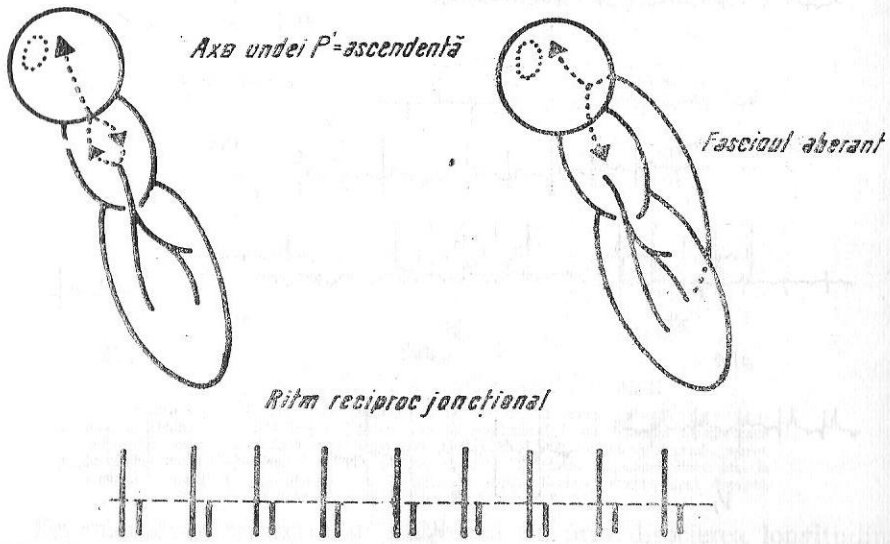


Fig. 3.190. — Mecanismul de producere al tahicardiilor reciproce joncționale (după A. Batisse).

— tahicardia debutează de obicei printr-o extrasistolă atrială, mai rar ventriculară,

— numărul undelor P' și a undelor R este identic; absența blocului atrio-ventricular de gradul II este un semn esențial pentru tahicardia joncțională reciprocă,

— poziția undei P' în raport cu complexul QRS depinde de tipul de conducere în cele două ramuri ale circuitului de reintrare,

— axa undei P' este negativă (—30° — 90°), deci negativă în, D_2, D_3 și aVF, atunci cînd este vizibilă,

— complexele QRS sînt în mod obișnuit fine,

— într-o proporție semnificativă de cazuri, după oprirea accesului de tahicardie se constată prezența unui sindrom WPW (fig. 3.191 A, B).

Crizele de tahicardie joncțională reciprocă cedează spontan sau influențate de tratament. Dacă durata crizei depășește 24—48 ore, se asociază semne de insuficiență cardiacă hipodiastolică.

b) *Tahicardii hisiene.* Sînt consecința unor focare ectopice situate în trunchiul fasciculului His.

— Prin această localizare, tahicardiile hisiene sînt încadrate în grupul tahicardiilor joncționale. Aspectul electrocardiografic și tratamentul le apropie însă mai mult de tahicardiile ventriculare.

Focarul ectopic situat în fasciculul His produce depolarizarea cu o frecvență înaltă a ventriculilor, iar activarea atrială se face retrograd. Această activare este uneori blocată la nivelul nodului atrio-ventricular, ceea ce permite reluarea activității nodului sinusal (disociație atrio-ventriculară). (fig. 3.192).

Clinic, bolnavii cu această tulburare de ritm sînt în insuficiență cardiacă, iar electrocardiograma constată următoarele modificări:

— activitate ventriculară fixă cu alură cuprinsă între 200—250/min., cu complexe ventriculare de durată și morfologie aproape normală (discrete modificări de morfologie),

— conducere atrio-ventriculară uneori complet blocată, alteori doar parțial,

— activitatea atrială este condusă de nodul sinusal (în disociația atrio-ventriculară), sau retrograd de la focarul ectopic hisian (undele P' negative în D_2, D_3, aVF). Activitatea atrială este însă, uneori greu analizabilă, ceea ce creează dificultăți în interpretarea tulburării de ritm. În astfel de cazuri, proba cu striadină este utilă. Prin crearea unui bloc atrio-ventricular rezolutiv și fără să schimbe frecvența activității atriale, analizarea electrocardiogramei devine astfel mai facilă (fig. 3.193).

Prognosticul acestei disritmii rar întîlnită la copil este rezervat, deoarece ritmul ectopic odată instalat nu mai retrocedează, iar insuficiența cardiacă devine ireductibilă.

C. *Tahicardii cu origine ventriculară.* În grupul tulburărilor de ritm cardiac rapide cu origine ventriculară sînt descrise: tahicardiile ventriculare propriu-zise, fibrilația ventriculară și torsada vîrfului.

a) *Tahicardiile ventriculare propriu-zise.* Sînt tulburări de ritm cardiac heterotope cu originea subhisiană, produse de un focar ectopic hiperexcitabil situat în miocardul ventricular sau într-un ram de diviziune al fasciculului

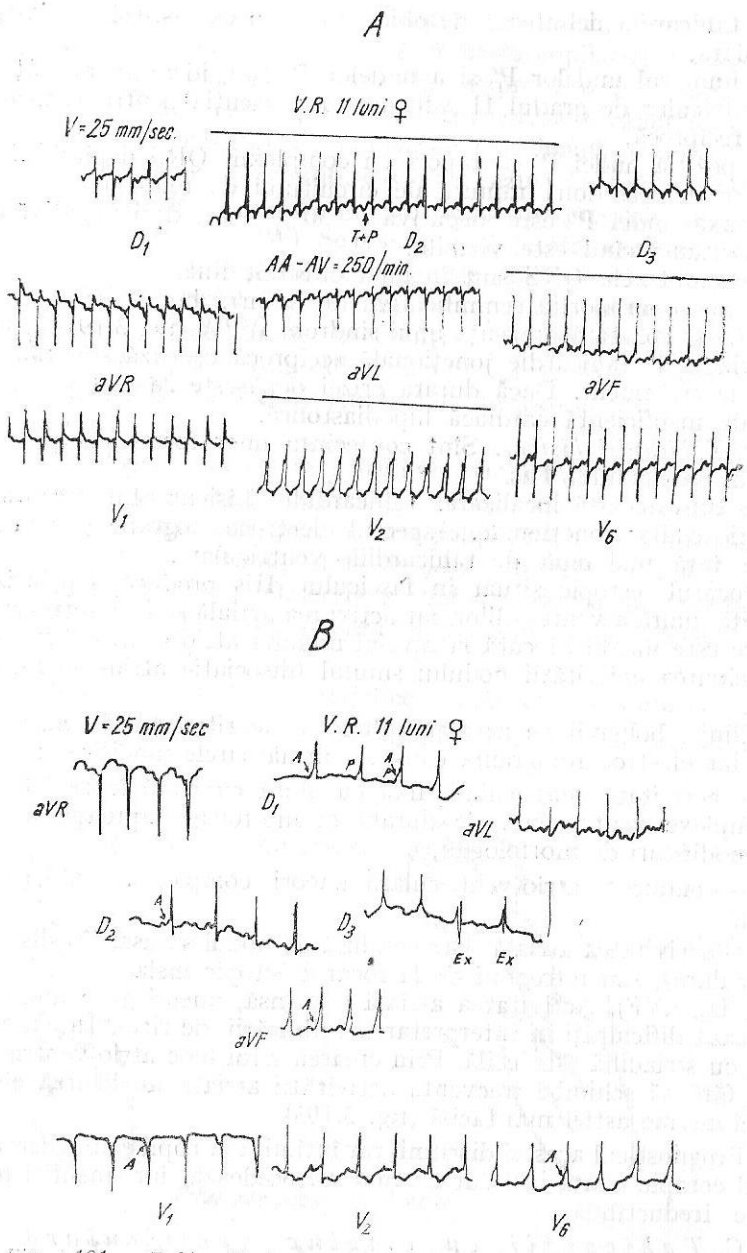


Fig. 3.191. — *Tahicardie joncțională* prin WPW. ECG la un sugar de 11 luni.

A. Frecvența cardiacă 250/min., aspect de undă T + P negative în conducerile D_1, D_2, D_3 și aVF și pozitive în aVR, Complexele ventriculare survin perfect regulat. B. După cedarea crizei aspect de WPW—tip B. Intervalul PR scurtat 0,08 sec., prezența undei delta, ce modifică morfologia și durata complexului ventricular cu modificări secundare ale undei T și seg. ST. Prezența undei delta negative în conducerile precordiale drepte și pozitive în cele stîngi indică tipul B. În conducerea D_3 se observă și 2 extrasistole ventriculare.

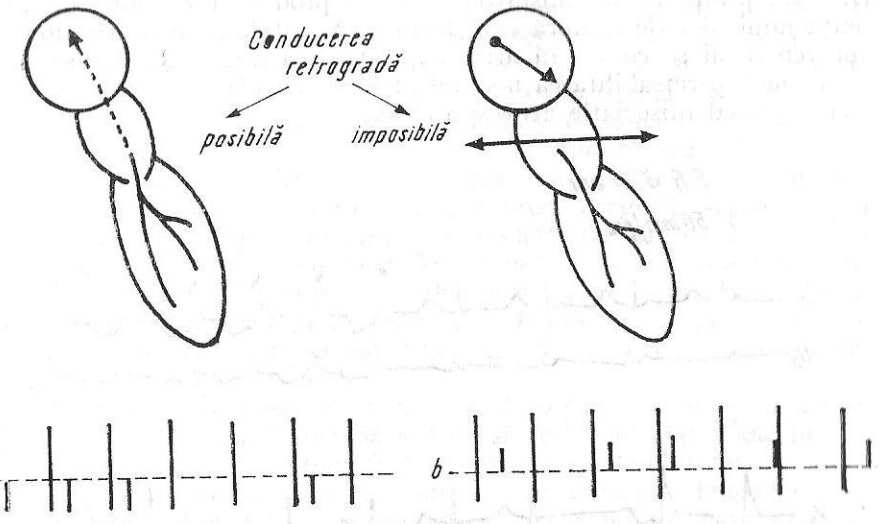


Fig. 3.192. — Tahicardie hisiană (după A. Batisse).

a) conducere retrogradă 1/1; b) disociație atrio-ventriculară.

I. Activitatea atrială nu este analizabilă sau legătura P'—QRS este de tip 1/1

↓ Striadina 1 mg/Kg i.v.

↓ Revenirea la ritm sinusal sau absența de acțiune a striadinei

↓ Probabil este vorba de RITM RECIPROC

↓ Bloc atrio-ventricular sau disociație atrio-ventriculară care face analizabilă activitatea atrială

II. Activitatea atrială este analizabilă și regulată

↓ Sînt mai multe unde P' decît complexe QRS

↓ Cel mai frecvent este vorba de TAHICARDIE ATRIALĂ

↓ Mai rar este vorba de FLUTTER ATRIAL

↓ Sînt mai multe complexe QRS decît unde P' sau P

↓ TAHICARDIE HISIANĂ

III. Activitatea atrială este neregulată

↓ și anarhică

↓ FIBRILAȚIE ATRIALĂ

↓ și polimorfă

↓ TAHISISTOLIE ATRIALĂ HAOTICĂ

Fig. 3.193. — Diagnosticul unei tahicardii (după A. Batisse, J. Fidelle, P. Cournel — 1977).

His, sau printr-un mecanism de reintrare produs în sistemul hisian în prezența unui bloc de ramură care facilitează instalarea mișcării circulare. Cei doi ventriculi se contractă asincron, activarea atriilor făcîndu-se fie retrograd (dacă permeabilitatea nodului atrio-ventricular o permite) fie de către nodul sinusal (disociație atrio-ventriculară).

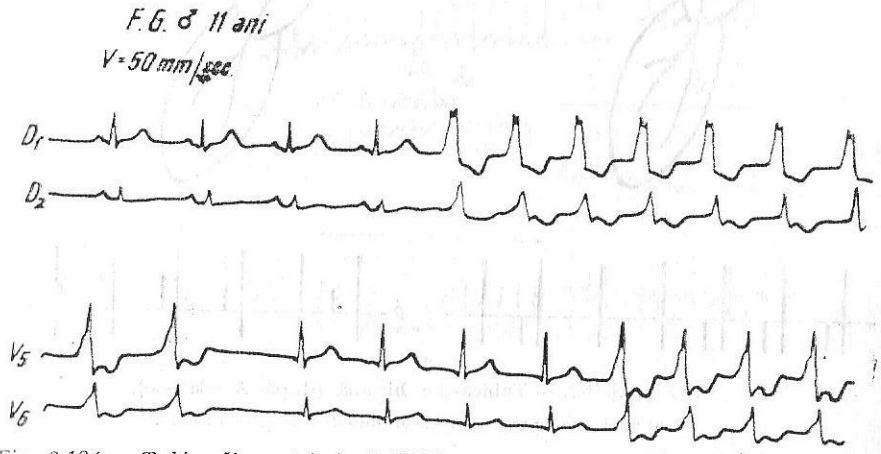


Fig. 3.194. — Tahicardie ventriculară (ECG la un copil de 11 ani). În conducerea D_1 și D_2 se observă intrarea în o criză de tahicardie ventriculară; complexe ventriculare modificate ca morfologie și durată față de ritmul de bază, cu o frecvență de 150/min. Segmentul ST și unda T modificată secundar. Unda P se observă după complexul ventricular, este de sens pozitiv, intervalul PP este variabil cu o frecvență de 100/min. reprezentînd disociația atrio-ventriculară. Conducerea V_5 și V_6 pune în evidență ieșirea din criză și apoi reintrarea.

Tahicardiile ventriculare sînt tulburări de ritm rare (3% din tulburările ectopice la copil după A. Nadas), care survin în cursul cardiopatiilor congenitale, în afectările miocardice grave din miocardopatii primitive și secundare, în tumori cardiace (în special în rhabdomiom), în intoxicația digitalică, în cursul operațiilor pe inimă sau în timpul cateterismului cardiac, dar și pe inimă aparent sănătoasă.

Electrocardiograma arată (fig. 3.194):

— frecvență ventriculară rapidă (150—250/min.) și regulată,

— complexe ventriculare largi, care maschează activitatea atrială, pentru evidențierea ei fiind uneori necesară efectuarea unei electrocardiograme esofagiene,

— prezența de capturi ventriculare totale (complexe ventriculare normalizate) sau parțiale (complexe de fuziune, de morfologie intermediară între complexele de bază ale tahicardiei și complexele normale) este de mare importanță pentru diagnostic.

Cel mai adesea, tahicardia ventriculară este monomorfă, existînd un singur focar ectopic ventricular. În cazurile în care observăm un polimorfism al complexelor ventriculare, avem de a face cu focare ectopice multiple, formă constatată în special în atingerile miocardice grave sau în intoxicațiile digitalice severe.

Evoluția este în funcție de forma clinică (tahicardie ventriculară persistentă, repetitivă și recurentă), ca și de etiologia responsabilă. Formele persistente, care survin în general pe leziuni miocardice avansate au un prognostic rezervat. Formele repetitive și recurente au un prognostic mai bun.

Distincția dintre o tahicardie ventriculară și o tahicardie pseudoventriculară (tahicardie supraventriculară cu bloc de ramură sau tahicardii pe sindrom de preexcitație ventriculară) este importantă, atît pentru diagnostic, dar mai ales pentru implicațiile terapeutice, deoarece drogurile active asupra tahicardiei ventriculare (procainamida, ajmalina) au un efect nociv în tahicardiile supraventriculare cu bloc de ramură, agravînd tulburările de conducere intraventriculare. În schimb, digitalizarea unei tahicardii ventriculare nu este fără risc. Stimularea atrială cu înaltă frecvență, controlată, constituie un bun mijloc de diagnostic al tahicardiei ventriculare, prin evidențierea capturilor ventriculare totale.

b) *Fibrilația ventriculară.* Reprezintă o dezorganizare gravă a activității cardiace, determinată de depolarizarea (și deci contracția) anarhică și haotică a fiecărei fibre (sau grup de fibre) ventriculare. Traducerea mecanică este o mișcare vermiculară fără nici un fel de eficiență hemodinamică (oprire circulatorie). Fibrilația ventriculară nu are tendință spontană spre oprire, ceea ce explică evoluția constant fatală în absența unei intervenții medicale prompte în următoarele 2—3 minute care urmează instalării tulburării de ritm.

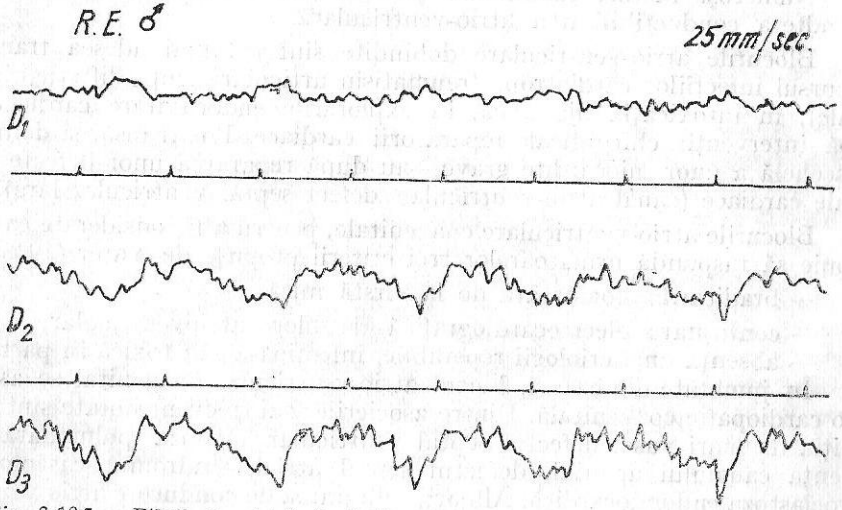


Fig. 3.195. — Fibrilație ventriculară. ECG unui copil de 7 ani. Activitatea ventriculară evidențiată prin complexe ventriculare deformate, de morfologie, durată și frecvență variabilă. Nu se poate pune în evidență activitatea atrială.

Pe electrocardiogramă (fig. 3.195) sînt constatate următoarele modificări:

— oscilații de formă și amplitudine neregulată,

— frecvența oscilațiilor este variabilă (300—600/min.),

— evoluția oscilațiilor în absența unei intervenții medicale prompte este către aplatizare progresivă pînă la înscrierea unui traseu rectiliniu.

c) *Torsada vîrfului.* Reprezintă un acces de tahicardie ventriculară constituită dintr-o succesiune de ventriculograme de origine ventriculară net individualizate, cu o fază rapidă şi o fază lentă (spre deosebire, fibrilaţia ventriculară este caracterizată printr-o activitate ventriculară continuă), de frecvenţă rapidă, în general cuprinsă între 200—250/min., în care amplitudinea ventriculogramelor variază spontan în jurul liniei izoelectrice şi care survine după un interval QT prelungit şi după anomalii importante ale undei T.

Sfîrşitul accesului e.te de regulă spontan în decurs de cîteva secunde (cel mult cîteva zeci de secunde), ritmul de bază reluîndu-se după o pauză ventriculară mai scurtă sau mai lungă.

Tendinţa spre recidivă este obişnuită.

3.4.3.2. ARITMII PRIN TULBURĂRI ÎN CONDUCEREA IMPULSURILOR

3.4.3.2.1. Anomalii ale transmisiei atrio-ventriculare (blocul atrio-ventricular)

Reprezintă o tulburare a conducerii impulsurilor prin sistemul joncţional atrio-ventricular (nodul atrio-ventricular şi conexiunile sale cu atriul, fasciculul His şi ramurile sale) şi constituie cea mai frecventă şi importantă tulburare de conducere intracardiacă.

Numeroşi factori funcţionali şi organici, dobîndiţi sau congenitali pot altera conductibilitatea atrio-ventriculară.

Blocurile atrio-ventriculare dobîndite sînt cel mai adesea tranzitorii în cursul infecţiilor cardiotrope (reumatism articular acut, difterie, infecţii virale), în intoxicaţia digitalică, în explorările endocavitare cardiace, sau după intervenţii chirurgicale reparatorii cardiace. Pot fi însă, şi definitive, ca sechelă a unor miocardite grave, sau după repararea unor defecte structurale cardiace (canal atrio-ventricular, defect septal ventricular larg).

Blocurile atrio-ventriculare congenitale, pentru a fi considerate ca atare, trebuie să răspundă următoarelor trei criterii propuse de Yater (1933):

— bradicardie constatată de la vîrstă mică,

— confirmare electrocardiografică de bloc atrioventricular,

— absenţa unei etiologii reperabile, infecţioasă sau toxică în particular.

În jumătate din cazuri, blocul atrio-ventricular congenital se asociază cu o cardiopatie congenitală. Dintre asocierile mai frecvent notate sînt transpoziţia de mari vase, defectul septal ventricular, stenoza pulmonară, persistenţa canalului arterial, defectul septal atrial, sindromul Eisenmenger, fibroelastoza endomiocardică. Alteori, tulburarea de conducere atrio-ventriculară survine izolat, în afara oricărei cardiopatii structurale congenitale. Substratul anatomic al blocului atrio-ventricular congenital poate afecta oricare din cele trei etaje ale joncţiunii atrio-ventriculare prin leziuni morfologice variate:

— absenţa congenitală a fibrelor musculare de conexiune atrio-ventriculară,

— fibroză extinsă, înlocuind total sau parţial nodul sau conexiunea atrio-ventriculară. Aceasta poate fi sechela unui proces inflamator care a afectat inima în perioada dezvoltării embriologice a joncţiunii,

— fibroza emergenţelor hisiene, întîlnită deseori în malformaţii cardiace. Există unele afecţiuni familiale fără tulburări de conducere la naştere, dar cu o predispoziţie moştenită pentru aceasta, prin adăugarea tardivă a unor leziuni ale joncţiunii. S-au descris leziuni de degenerescenţă vacuolară la nivelul nodului, asociate cu leziuni similare ale atriilor, avînd un caracter familial cu dominanţă autosomală, dar cu penetraţie incompletă, însoţindu-se frecvent de tulburări de ritm atrial şi prezentînd o evoluţie severă. În familiile cu distrofii miotonice s-au descris tulburări de conducere cvasiconstante, în general suprahisiene, 10% din pacienţi avînd o moarte subită (V. Cunescu, 1976).

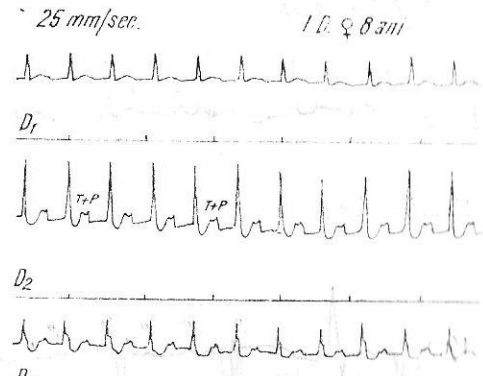


Fig. 3.196. — Bloc atrio-ventricular gr. I. ECG unui copil de 8 ani. Prelungirea marcată a intervalului PR (0,22 sec.).

În funcţie de raporturile temporale dintre activitatea atrială şi cea ventriculară, blocurile atrio-ventriculare sînt clasificate în 3 grade:

• *Blocul atrio-ventricular gradul I* corespunde simplei alungiri a intervalului P — R. Electrocardiografic are ca element caracteristic alungirea constantă a intervalului P—R peste limitele normale în funcţie de vîrstă şi frecvenţa cardiacă. Undele P şi complexul QRS se succed regulat şi au durată şi morfologie normală (fig. 3.196).

• *Blocul atrio-ventricular gradul II* (parţial sau incomplet) se caracterizează prin întreruperea intermitentă a conducerii atrio-ventriculare, astfel că din totalul activărilor atriale pe o perioadă de timp numai o parte se transmit la ventriculi. După modalitatea de întrerupere se descriu următoarele tipuri de bloc atrio-ventricular parţial:

— *Bloc atrio-ventricular parţial de tip Mobitz I* (bloc atrio-ventricular cu perioade Luciani-Wenckebach). Constă în alungirea progresivă a intervalului P—R de la un ciclu la altul, pînă la omiterea unui complex ventricular QRS. Intervalul R—R diminuează progresiv pe măsură ce intervalul P—R creşte, pînă ce apare un interval R—R mare, cu ocazia bătăii omise. Alura ventriculară este neregulată din cauza creşterii intervalului P—R şi a bătăilor omise (fig. 3.197).

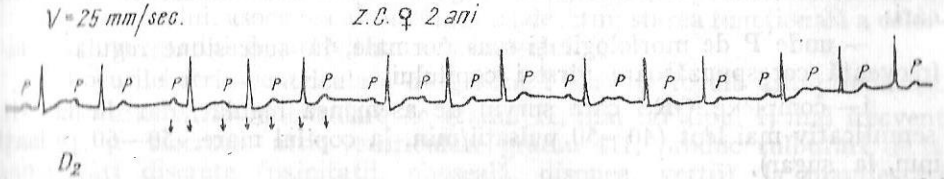


Fig. 3.197. — Bloc atrio-ventricular gr. II tip Wenkebach. ECG unui copil de 2 ani. Intervalul PR cu durată variabilă, la P_4 durata intervalului este de 0,14 sec. ca la P_5 durata să fie de 0,24 sec. iar la P_6 intervalul măsoară 0,36 sec.; urmează apoi unda P_7 care este blocată, nefiind urmată de un complex ventricular. În continuare se reia ciclul.

— *Blocul atrio-ventricular parțial de tip Mobitz II.* În acest tip de bloc atrio-ventricular parțial se produce, din cînd în cînd, o blocare a conducerii impulsurilor de la atrii la ventriculi, fără ca în prealabil să existe o întîrziere progresivă a conducerii. Electrocardiografic se constată succesiunea regulată a undelor sinusale, cu intervale P—R riguros constante, iar din cînd în cînd o undă P apare blocată, adică nu mai este urmată de un complex QRST propriu, intervalul R — R respectiv fiind cu durată dublă.

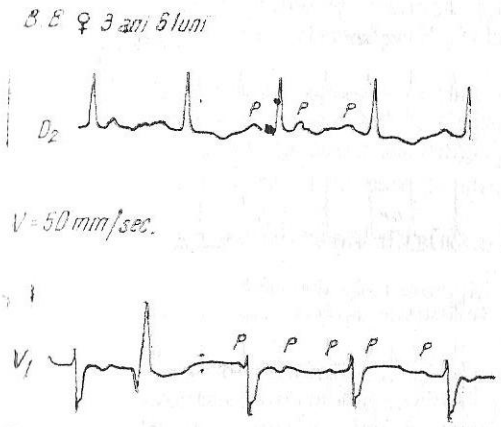


Fig. 3.198. — Bloc atrio-ventricular gr. II tip 2/1. ECG unui copil de 3 ani și 6 luni. La 2 unde P urmează un complex ventricular. În conducerea V_1 apare și o extrasistolă ventriculară.

În blocul Mobitz I leziunea anatomică este situată la nivelul superior al nodului AV sau la joncțiunea dintre nodul AV și atriu.

În blocul Mobitz II leziunea anatomică este situată mai jos (la nivelul fasciculului His sau al ramurilor sale). Blocul Mobitz II este mai periculos decît blocul Mobitz I, întrucît poate progresa spre bloc AV complet.

— *Blocul atrio-ventricular parțial 2/1.* Constă în întreruperea riguroasă și constantă a conducerii atrio-ventriculare, astfel că din două activări atriale numai una este transmisă la ventriculi, cealaltă fiind blocată. Alura ventriculară este regulată și rară, intervalul P—R este normal sau prelungit, totdeauna același, tot a doua undă P este urmată de un complex QRST (fig. 3.198). La efort se poate produce o deblocare bruscă și alura ventriculară se dublează. Evoluția spre blocul atrio-ventricular complet este posibilă în unele cazuri.

• *Blocul atrio-ventricular gradul III* (complet). Se caracterizează prin independența totală a activității atriale față de cea ventriculară, ca urmare a blocării complete a transmiterii impulsurilor de la etajul atrial la cel ventricular. Atriile sînt activate de nodul sinusal, sau mai rar, de un focar ectopic atrial, iar ventriculii sînt activați de un centru localizat cel mai frecvent deasupra bifurcației fasciculului His (suprahisian, joncțional), dar uneori jos situat în țesutul de conducere sau în miocardul nespecific (infrahisian).

Examenul electrocardiografic (fig. 3.199) relevă următoarele modificări:

— unde P de morfologie și sens normale, în succesiune regulată, la o frecvență corespunzătoare vîrstei copilului,

— complexe QRS care survin de asemenea regulat, dar la un ritm semnificativ mai lent (40—50 pulsații/min. la copilul mare, 50—60 pulsații/min. la sugar),

— morfologia și durata complexelor ventriculare este mai mult sau mai puțin modificată, cu atît mai semnificativ cu cît frecvența este mai mică (focarul ectopic ventricular mai jos situat),

— dacă activitatea atrială coincide ocazional cu cea ventriculară, undele P se suprapun peste complexul ventricular și îl deformează într-o măsură mai mare sau mai mică,

— intervalul QT este prelungit,

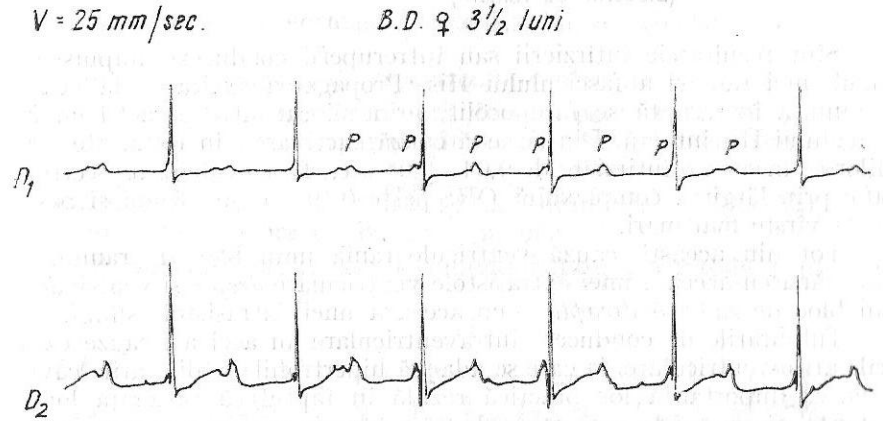


Fig. 3.199 — Bloc atrio-ventricular complet. ECG unui sugar de 3 luni. Activitatea atrială: undele P survin fără nici o legătură cu activitatea ventriculară, sînt pozitive, și au o frecvență de 100/min. Activitatea ventriculară disociată de cea atrială, are complexe ventriculare de morfologie aproape normală survin perfect regulat și la o frecvență de 75 min.

— ocazional pot surveni perioade lungi fără complexe QRS dar cu unde P în succesiune regulată (asistolie ventriculară), sau complexe QRS premature, cu morfologie normală, precedate de unde P și interval PR în limite normale (capturi ventriculare).

Sediul exact al fenomenului de bloc în sistemul joncțional atrio-ventricular nu poate fi stabilit prin electrocardiograme înregistrate în derivațiile de la suprafața corpului, ci doar prin înregistrări endocavitare. Introducerea unei sonde cu doi sau mai mulți electrozi în atriul și ventriculul drept permite înregistrarea din imediata apropiere a potențialului electric local din diferite puncte ale miocardului și din sistemul joncțional atrio-ventricular. S-a dovedit astfel că sediul majorității cazurilor de bloc atrio-ventricular este suprahisian.

Manifestările clinice la bolnavii cu blocuri atrioventriculare sînt condiționate de următorii factori: frecvența ventriculară, regularitatea ritmului, starea miocardului, asocierea altor tulburări de ritm, starea funcțională a celorlalte organe, gradul de activitate a bolnavului.

Blocurile atrio-ventriculare de gradul I sînt de regulă asimptomatice.

Blocurile atrio-ventriculare de gradul II, mai rar tipul I, mai frecvent tipul II, și blocurile atrio-ventriculare gradul III, produc tulburări de la manifestări discrete (palpitații, oboseală, dispnee, vertij), la manifestări severe sub forma sindromului Adams-Stokes și uneori moarte subită. Crizele Adams-Stokes apar la o proporție semnificativă a cazurilor de bloc atrio-ventricular complet (60% din cazuri), mai rar în formele congenitale (10—15%).

Pierderea conștienței este rezultatul răririi sau opririi tranzitorii a ritmului ventricular. La un număr mic de cazuri, sincopele sînt rezultatul unor tulburări de ritm pasagere: tahicardie paroxistică ventriculară, fibrilație ventriculară.

3.4.3.2.2. Tulburările de conducere intraventriculare (blocurile de ramură)

Sînt rezultatele întîrzierii sau întreruperii conducerii impulsului de-a lungul unei ramuri a fasciculului His. Propagarea excitației la ventriculul cu ramura întreruptă se face ocolit, prin miocardul contractil cu ramura fasciculului His intactă. Din această cauză, activarea în totalitate a ventriculilor se face cu o întîrziere de 0,04—0,05 sec., fapt evidențiat electrocardiografic prin lărgirea complexului QRS peste 0,10 sec. sub 8 ani și peste 0,12 sec. la vîrste mai mari.

Tot din această cauză ventriculograma unui bloc de ramură *stîngă* va semăna cu aceea a unei extrasistole ventriculare *drepte* și ventriculograma unui bloc de *ramură dreaptă* — cu aceea a unei extrasistole *stîngi*.

Tulburările de conducere intraventriculare au aceleași cauze ca și blocurile atrio-ventriculare, la care se adaugă hipertrofiile și dilatările cavităților cardiace. Importanța lor practică rezidă în faptul că prezența lor indică existența anumitor leziuni sau tulburări funcționale miocardice, iar uneori preced apariția diferitelor grade și forme de bloc atrio-ventricular (R. Vlaicu).

Nu se însoțesc în mod obișnuit de manifestări clinice specifice, sau sînt puțin specifice (dedublări ale zgomotelor cardiace) și nu produc, în sine, tulburări ale ritmului cardiac (se pot însă, asocia cu acestea). Descoperirea lor este în esență electrocardiografică. Modificările electrocardiografice interesează procesul de depolarizare (repolarizarea este modificată secundar) în funcție de:

— intensitatea alterărilor electrice (blocuri majore sau minore),

— localizarea procesului (dreaptă, stîngă, hemibloc anterior sau posterior),

— durată (permanente, tranzitorii sau intermitente).

Blocurile majore de ramură apar în întreruperile conducerii impulsurilor pe ramul stîng sau drept al fasciculului His. Un traseu electric similar poate fi observat și în hipertrofiile ventriculare importante care nu se însoțesc de întreruperea ramurei aferente a fasciculului His. Electrocardiografic apar următoarele modificări:

— complexe ventriculare modificate ca morfologie, în formă de M, cu unde pozitive sau negative secundare și terțiare,

— durată prelungită peste normalul vîrstei a complexelor ventriculare și a deflexiunii intrinsecoide în conducerile precordiale,

— devierea axei electrice de partea afectată,

— modificări ale segmentului ST și ale undei T, opuse complexului QRS modificat.

În *blocul complet de ramură dreaptă* unda R este largă, amplă, crosetată sau polifazică (RR', rSR' sau rsR') în V_1—V_2 urmată de o undă T negativă (fig. 3.200).

În *blocul complet de ramură stîngă*, unda R este largă, exclusivă și crosetată sau în platou în V_5—V_6, unda r e amputată în V_1—V_2, unda T e negativă în V_5—V_6 și pozitivă în V_1—V_2.

Blocurile minore sau incomplete sînt urmarea întîrzierii conducerii impulsurilor printr-unul din ramurile fasciculului His (consecință eventuală a hipertrofiei sau dilatării ventriculului respectiv), traduse electrocardiografic prin:

— modificarea configurației complexelor ventriculare în conducerile precordiale;

— durata în limite normale a complexului ventricular și a deflexiunii intrinsecoide;

— absența tulburărilor de repolarizare ventriculară.

Deoarece blocul minor de ramură dreaptă poate fi întîlnit uneori și la copii normali, interpretarea apariției lui va fi făcută într-un context clinic judicios.

Ca exemplu poate fi dat blocul „focal" drept (sSr' în V_1—V_2), asociat cu anomalii toracice (torace plat sau „în pîlnie").

Blocul incomplet stîng este de individualitate discutabilă (lipsa undei q în V_5—V_6).

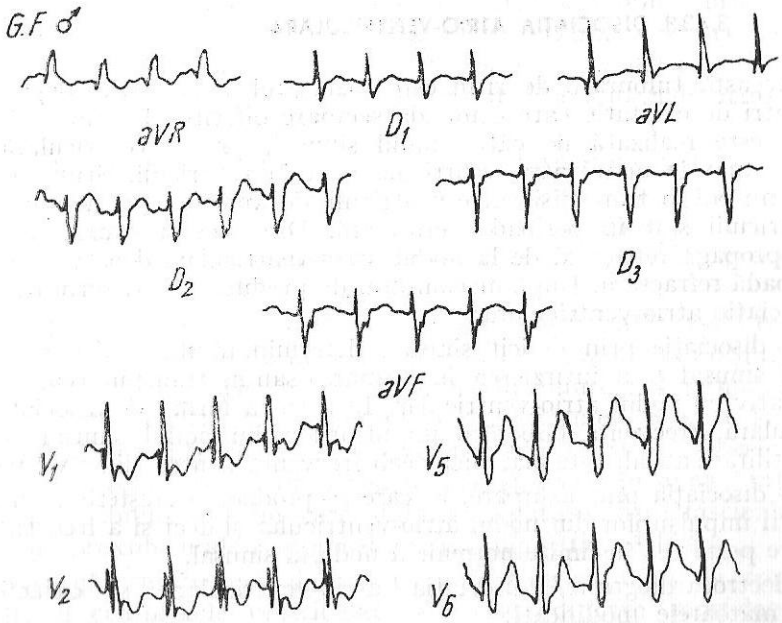


Fig. 3.200.—Bloc major de ramură dreaptă. ECG unui sugar de 8 luni. Complexe ventriculare în care unda R este modificată ca morfologie în conducerile drepte și unda S este modificată în cele stîngi; complexul ventricular are durata de 0,10 sec. mărit pentru perioada de sugar, cu deflexiunea intrinsecoidă în conducerea V_1 de 0,05 sec. modificări secundare de repolarizare. Complexul ventricular în V_1 și V_2 are aspectul rSR'S', iar unda S este lărgită în V_5 și V_6.

Blocurile fasciculare pot fi congenitale sau apar postchirurgical. Ramul stîng al fasciculului His se divide într-un evantai de fascicule care constituie două grupe: unul anterior (ce activează peretele antero-lateral al V.S.), altul posterior (ce activează peretele posterio-inferior al V.S.).

Hemiblocul anterior stîng se caracterizează printr-o activare mai tardivă a peretelui antero-lateral. Complexul QRS este puțin sau deloc lărgit, dar axul său e deviat la stînga dincolo de — 30° (la copil, poate fi dincolo de 0°).

Există o undă q în D_1—aVL, unde S adînci în D_2—D_3—aVF și V_5—V_6. Un aspect similar e realizat de unele malformații ale căilor nodale, cînd fasciculele posterioare se nasc mai precoce cu un traiect mai scurt, rezultînd o excitație mai precoce a peretelui postero-inferior (atrezia tricuspidiană, cord univentricular).

Hemiblocul posterior stîng e rar și comportă o deviație axială dreaptă foarte marcată. Apare de obicei după o intervenție pe cord.

Blocurile bifasciculare reprezintă asocierea blocului drept complet cu hemiblocul anterior stîng, rar asocierea bloc drept complet și hemibloc posterior stîng. Apar postoperator.

Dacă toate cele trei căi sînt atinse simultan, spațiul PR e alungit *(bloc trifascicular)*, care e un prim stadiu spre blocul atrio-ventricular complet).

3.4.3.3. DISOCIAȚIA ATRIO-VENTRICULARĂ

Această tulburare de ritm este rezultatul activității independente a doi centri de excitație care comandă sectoare diferite ale inimii. Activarea atriilor este realizată de către nodul sinusal, iar cea ventriculară de un centru situat în nodul atrio-ventricular sau în ventriculi. Stimulii nodului sinusal nu pot fi transmiși către ventriculi deoarece nodul atrioventricular și ventriculii sînt în perioadă refractară. Din aceeași cauză, stimulii nu se pot propaga retrograd de la nodul atrio-ventricular, deoarece atriile sînt în perioadă refractară. După mecanismul de producere se descriu două forme de disociație atrio-ventriculară:

— disociație prin deficit sinusal, determinată de scăderea frecvenței nodului sinusal prin întîrzierea în formarea sau în transmiterea stimulilor, comparativ cu nodul atrio-ventricular. În această formă de disociație atrio-ventriculară, frecvența eliberării impulsurilor din nodul sinusal și deci a contractilității atriale este mai mică decît frecvența contracțiilor ventriculare,

— disociația prin uzurpare, în care se produce o creștere a frecvenței eliberării impulsurilor din nodul atrio-ventricular și deci și a frecvenței ventriculare peste cea în limite normale a nodului sinusal.

Electrocardiografic, disociația atrio-ventriculară se caracterizează prin următoarele modificări:

— unde P de origine sinusală, cu intervalul P—P regulat,

— complexe QRS de morfologie și durată normale (pacemaker-ul ventricular fiind situat joncțional sau imediat subjoncțional),

— intervalul PR variabil de la o bătaie la alta,

— absența relației între undele P și complexele QRS (unda P survine uneori înaintea complexului ventricular, alteori după sau chiar contopită cu complexul ventricular, fără să-și modifice sensul sau forma),

— frecvență ventriculară cu puțin superioară celei atriale (complexe QRS mai frecvente decît unde P).

Din punct de vedere electrocardiografic se descriu 3 tipuri de disociație atrio-ventriculară:

— disociația izoritmică, caracterizată prin activitate atrială și ventriculară independentă, dar la frecvențe identice,

— disociație prin interferență, caracterizată prin întreruperea intermitentă a independenței activității centrului atrio-ventricular (care funcționează la frecvențe apropiate) prin interferarea la nivelul nodului atrio-ventricular a celor două ritmuri (capturi ventriculare),

— disociație completă, în care activitatea celor două etaje cardiace este total independentă, fără să se producă fenomenul de interferență.

Disociațiile atrio-ventriculare pot fi funcționale, indicînd o tulburare vegetativă (hiperexcitabilitatea mecanismelor depresoare), sau sînt rezultatul unui proces patologic (miocardite infecțioase, intoxicație digitalică).

3.4.3.4. SINDROMUL DE PREEXCITAȚIE VENTRICULARA

Este o entitate electrocardiografică caracterizată prin scurtarea intervalului P—Q(R) și deformarea specifică a complexului QRS, consecință a activării premature, parțiale sau complete, a ventriculilor de către stimul sinusal sau atrial, pe cale aberantă, diferită de calea normală atrio-ventriculară.

Incidența este variat apreciată, cuprinsă între 0,04 și 0,31%. Descoperirea făcută precoce a anomaliei, din primele ore sau zile după naștere, caracterul uneori familial și asocierea cu unele malformații cardiace sînt argumente în favoarea originii congenitale a sindromului de preexcitație ventriculară.

Apariția sindromului de preexcitație ventriculară este explicată prin existența unor căi anatomice care fac o legătură accesorie și aberantă între atrii și ventriculi. Cele trei conexiuni suplimentare căii normale de conducere atrio-ventriculare sînt reprezentate de fasciculele Kent A și B care fac legătura între atrii și ventriculi pe partea dreaptă și stîngă, fibrele James care scurtcircuitează nodul atrio-ventricular și intră în zona inferioară a acestuia și fibrele Mahaim care stabilesc legătura între fasciculul His și porțiunile proximale ale ramului drept și stîng. (fig. 3.168).

Dacă legătura aberantă de la atrii se face cu sistemul de conducere subjoncțional complexele ventriculare sînt nemodificate morfologic. De obicei însă, legătura aberantă se face cu o porțiune a miocardului ventricular contractil, prin care activarea se propagă lent și neregulat, rezultînd unda delta (fig. 3.201).

Manifestările clinice ale sindromului de preexcitație ventriculară sînt puțin specifice, descoperirea lui făcîndu-se fie accidental, cu ocazia unui examen electrocardiografic de rutină, fie după apariția unei tulburări paroxistice de ritm. Se poate decela uneori o întărire a zgomotului I prin scurtarea intervalului PR, sau o pocnitură paradoxală a zgomotului II prin activarea tardivă a ventriculului stîng.

3.4.3.4.1. Sindromul Wolf-Parkinson-White (WPW)

Reprezintă cea mai cunoscută și frecventă formă de preexcitație ventriculară, caracterizată electrocardiografic prin următoarele modificări:

— interval PR scurtat în funcție de vîrstă, sub 0,08 secunde la sugar și sub 0,10 secunde la copil, cu unda P care trece aproape direct în complexul QRS, fără să se poată pune în evidență segmentul izoelectric,

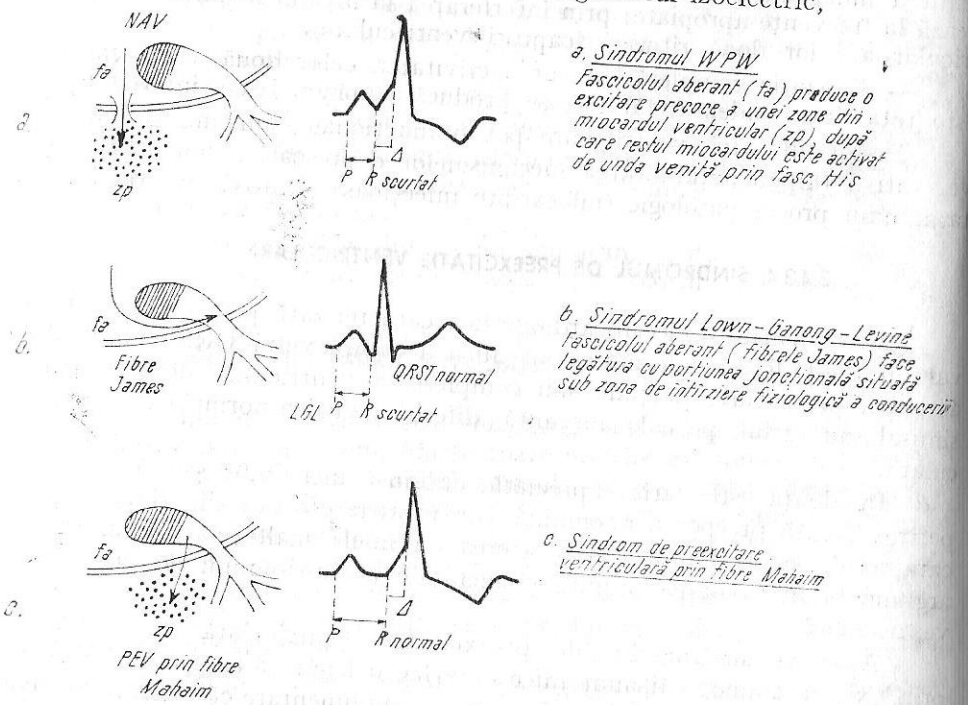


Fig. 3.201. — Reprezentarea schematică a producerii sindromului de preexcitație ventriculară

— complex QRS lărgit, peste valorile normale vîrstei (0,08 secunde —0,09 secunde la sugar, 0,10 secunde la copil și 0,10—0,11 secunde la copilul mare),

— prezența undei delta descrisă de Deger, definită ca o lărgire, deformare sau îngroșare a porțiunii inițiale a ramurii ascendente a undei R,

— intervalul PJ normal (lărgirea complexului QRS se face în detrimentul scurtării intervalului PR),

— segmentul ST și unda T opusă complexului QRS, reprezentînd tulburarea secundară a repolarizării ventriculare.

Se descriu două tipuri electrice de sindrom WPW în funcție de aspectul undei delta în conducerile precordiale. Tipul A, mai rar, în care unda de preexcitație ajunge întîi în ventriculul stîng și ca atare unda delta este pozitivă în toate conducerile precordiale, negativă în D_1 și pozitivă în D_2 și D_3 (fig. 3.202). Tipul B, mai frecvent constatat, prezintă unda delta negativă în conducerile precordiale drepte, în D_2 și D_3 și pozitivă la conducerile precordiale stîngi și în D_1 (vezi fig. 3.191 B).

3.4.3.4.2. Sindromul Lown-Ganong-Levine (LGL)

Este o variantă de sindrom de preexcitație ventriculară în care căile aberante James ocolesc zona de întîrziere din nodul atrio-ventricular. Se caracterizează electrocardiografic prin interval PR scurtat sub limitele normale vîrstei (0,08 sec. la sugar, 0,10 sec. la copilul mic și 0,12 sec. la copilul mare sau adult), dar cu complexe QRS de durată și aspect normal, fără undă delta.

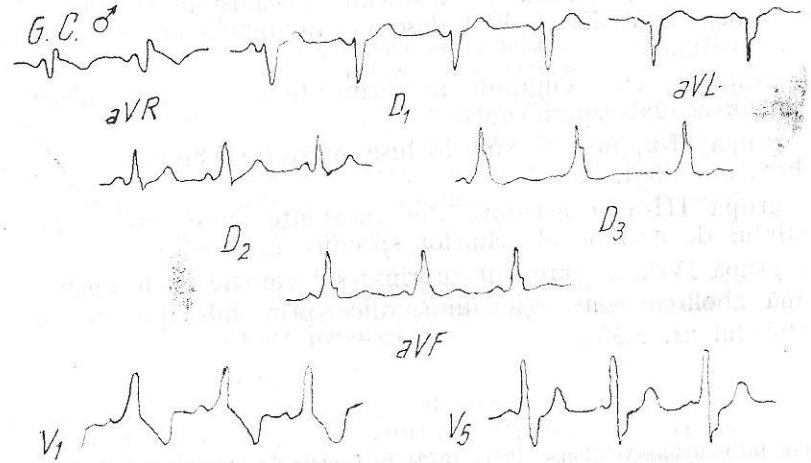


Fig. 3.202. — Sindrom WPW tip A. (ECG sugar 7luni). Intervalul PR scurtat 0,08 sec., cu modificarea duratei complexului ventricular de 0,12 sec., cu modificarea morfologiei prin prezența undei delta pozitivă atît în conducerile drepte cît și stîngi (tip A).

O altă variantă de preexcitație o reprezintă activarea ventriculară condusă prin fibrele Mahaim. Acestea fac legătura directă între sistemul joncțional subnodal și o zonă apropiată a miocardului ventricular, realizîndu-se o cale mai scurtă decît cea normală prin întregul sistem specific. Caracteristica electrocardiografică a acestei forme de sindrom de preexcitare ventriculară o constituie intervalul PR de durată normală (deoarece influxul străbate normal nodul atrio-ventricular), dar complexul QRS apare modificat prin prezența undei delta.

Este de menționat că starea de permeabilitate a căilor accesorii poate diminua pînă la dispariție în primele luni de viață, o dată cu maturarea sistemului specific de conducere, fapt care explică dispariția sindromului de preexcitație ventriculară la unele cazuri.

3.4.4. TRATAMENT

Medicamentele antiaritmice cuprind o clasă numeroasă de substanțe capabile să prevină apariția sau să oprească dezvoltarea tulburărilor de ritm, indiferent de originea lor.

3.4.4.1. CLASIFICAREA SUBSTANȚELOR ANTIARITMICE

Numărul mare de substanțe antiaritmice cu structură chimică și proprietăți farmacologice diferite, prezentate într-un număr important de preparate comerciale, face necesară sistematizarea lor. Cu toate progresele realizate în ultimii ani în farmacologia și electrofiziologia antiaritmicelor, clasificarea lor este însă dificilă și controversată în absența unui criteriu unanim acceptat.

Folosind drept criteriu de clasificare mecanismul electrofiziologic de acțiune, Vaugham-Williams E.M descrie următoarele 4 grupe de medicamente antiaritmice;

— grupa I, care cuprinde medicamente cu efect stabilizant asupra membranelor celulare specifice;

— grupa II-a, în care sînt incluse substanțele cu efecte simpatolitice și/sau beta adrenolitice;

— grupa III-a, constituită din substanțe care prelungesc durata potențialului de acțiune al celulelor specifice miocardice;

— grupa IV-a, în care sînt cuprinse substanțele medicamentoase care determină abolirea contracției miocardice prin inhibiția penetrării calciului (tabelul nr. 3.33).

Tabelul 3.33

Clasificarea lui Vaughan-Williams (1970, 1972) în funcție de mecanismul electrofiziologic de acțiune al substanței antiaritmizante

Mecanism de acțiune	Efect stabilizant al membranei I	Efect simpatolitic sau adrenolitic II	Prelungirea duratei potențialului de acțiune III	Inhibiția penetrării calciului și deci contracției musculare IV
Medicamente	Chinidina Procainamida Lidocaina Ajmalina Propranolol Difenilhidantoina	Propranolol Pindolol Practolol Bretiliu m	Amiodarona Sotalol	Verapamil

Elementul comun pentru toate tulburările de ritm îl reprezintă asincronismul intercelular, manifestat în durata perioadelor refractare și în viteza de conducere la nivelul diferitelor grupe celulare. Acest asincronism există și în stare latentă la inima normală datorită neomogenității anatomice și funcționale miocardice. Tulburările de rit m reprezintă deci expresia clinică a exagerării patologice a acestui asincronis m latent. Pornind de la aceste date, Giudicelli J.F. și Lhoste F. propun o clasif icare a antiaritmicelor bazată pe proprietățile sincronizante ale diferitelor a ntiaritmice, sincronizare care să determine fie restaurarea funcțională cu reomogenizarea perioadelor refractare și a vitezelor de conducere, fie excluderea funcțională a grupelor tisulare asincrone. După acest criteriu antiaritmicele sînt clasificate astfel:

3.4.4.1.1. Substanțe care provoacă resincronizarea prin reducerea timpului diastolic ((reomogenizarea perioadelor refractare)

Sînt cuprinse în această grupă:

— izoprenalina (prin efect β-stimulant crește frecvența cardiacă și reduce perioadele refractare atriale și ventriculare),

— atropina (determină tahicardie prin suprimarea efectului frenator vagal asupra nodului sinusal și prin facilitarea conducerii la nivelul nodului atrio-ventricular, obișnuit deprimată de parasimpatic).

3.4.4.1.2. Substanțe care determină resincronizarea prin restabilirea unei conduceri deprimate

Antiaritmicele din această grupă asigură celulelor țesutului specific miocardic o asistență metabolică provizorie care permite refacerea potențialului de membrană normal și prin aceasta o conductibilitate normală. Este cazul izoprenalinei, care prin efect β-stimulant ușurează pătrunderea calciului în celule și restabilirea funcției de conducere.

3.4.4.1.3. Substanțe care realizează resincronizarea opunîndu-se efectelor desincronizate ale hiperactivității simpatice sau parasimpatice

Sînt incluse în această grupă:

a) Substanțele simpato- sau adrenalitice:

— inhibitorii β-adrenergici — suprimă acțiunea catecolaminelor asupra miocardului, instalîndu-și în schimb activitatea β-stimulantă proprie. Sînt incluse în acest grup propranololul, practololul și pindololul,

— amiodarona — dispune de proprietăți antiadrenergice,

— tosilatul de bretilium — blochează eliberarea noradrenalinei pe terminațiile nervoase ale fibrelor postganglionare, scurtează perioada refractară și crește potențialul de repaus al fibrelor miocardice.

b) Substanțe parasimpatomimetice: atropina, chinidina, lidocaina, disopiramida.

3.4.4.1.4. Substanțe care realizează resincronizarea prin excluderea funcțională a grupelor celulare deprimate, generatoare de asincronism

Antiaritmicele din această grupă sînt, în grade variate, depresoare metabolice care realizează excluderea funcțională selectivă a unei zone determinate a țesutului excitoconductor sau care induc o depresiune globală a conducerii impulsurilor:

a) Excluderea funcțională selectivă este realizată fie la nivelul joncțiunii dintre fibrele Purkinje și mușchiul ventricular (chinidina, procainamida, disopiramida, ajmalina, lidocaina, difenilhidantoina, amiodarona), fie la joncțiunea atrio-nodo-hisiană (ATP-ul).

b) Excluderea funcțională neselectivă este realizată de substanțe care deprimă omogen conducerea la toate etajele, excluzînd în acest mod și zonele lezate, generatoare de asincronism. Sînt incluse în acest grup:

— inhibitorii adrenergici (propranolol, sotalol),

— inhibitorii selectivi ai pătrunderii intracelulare a calciului (verapamil),

— digitalicele (la doze mici, acțiunea lor este relativ selectivă la nivelul nodului atrio-ventricular).

Folosind drept criteriu topografia tulburării de ritm, Clémenty J. propune următoarea clasificare a antiaritmicelor (tabelul 3.34).

Tabelul 3.34

Clasificarea antiaritmicelor în funcție de topografia tulburării de ritm (după Clémenty J., 1980)

a) *Antiaritmice supraventriculare:*
- Digitalice
- Chinidina
- Disopiramida (Rythmodan, Norpace)
- Verapamil (Isoptine)
- Amiodarona (Cordarone)
- Betablocante

b) *Antiaritmice ventriculare:*
- Lidocaina (Xylocard)
- Procainamida (Pronestyl)
- Ajmalina (Cardiorythmina)
- Apridina (Fiboran)
- Mexiletina

c) *Antiaritmicele intoxicației digitalice*
- Anticorpi specifici
- Spironolactona (Aldactona)
- Lidocaina (Xylocard)
- Difenilhidantoina (Dilantin)
- Betablocante (pe cord sănătos)

3.4.4.2. FARMACOLOGIA CLINICĂ A PRINCIPALELOR ANTIARITMICE

Proprietățile electrofiziologice și farmacologice ale principalelor substanțe antiaritmice sînt redate în tabelul 3.35.

Ajmalina, alcaloid cu proprietăți antiaritmice, extras din rădăcina de *Rauwolfia serpentina*, este utilizat în clinică sub forma clorhidratului de ajmalină (Cardiorythmine) sau a clorhidratului de cloro-acetil ajmalina (Viaductor).

Mecanismul de acțiune este asemănător chinidinei și constă în scăderea excitabilității fibrelor miocardice prin reducerea vitezei de depolarizare și prelungirea repolarizării. Consecutiv acestor acțiuni este prelungită și conductibilitatea electrică. Ajmalina acționează cu precădere asupra tulburărilor de ritm produse prin excitabilitate exagerată (extrasistole atriale și ventriculare, tahicardie paroxistică atrială și ventriculară). Asupra tulburărilor de ritm produse prin mecanism de reintrare electrică (fibrilație atrială, flutter atrial, unele forme de tahicardie paroxistică), efectul ajmalinei este mediocru.

Modul de administrare diferă în funcție de tipul tulburării de ritm. Calea intravenoasă este utilizată pentru stoparea tulburărilor de ritm paroxistice, iar administrarea orală este rezervată tratamentului extrasistolelor, tahicardiei sinusale și pentru consolidarea tratamentului de atac.

Efectele secundare sînt puțin numeroase și constau în căldură la locul de injecție și tulburări digestive locale. Efecte toxice s-au observat numai după administrarea prea rapidă i.v. sau cînd s-au folosit doze prea mari.

În aceste condiții se produc tulburări bulbare, în special deprimarea centrului respirator. Utilizarea la copil este restrînsă.

Amiodarona. Acțiunea antiaritmică a amiodaronei este rezultatul prelungirii fazei de repolarizare și a duratei potențialului de acțiune a celulei miocardice, mai marcate la etaj atrial decît la cel ventricular, cu respectarea înălțimii și amplitudinii potențialului de acțiune. Produce concomitent deprimarea moderată a conducerii intraatriale. Ca urmare a acestor acțiuni, amiodarona este indicată în tratamentul tahicardiilor atriale și joncționale prin ritm reciproc, în prevenirea acceselor de tahicardie joncțională din sindromul WPW, în tratamentul extrasistolelor ventriculare și al tahicardiei ventriculare. Este contraindicată utilizarea antiaritmicului în tulburările de conducere intraatriale și atrio-ventriculare și asocierea cu betablocante.

În funcție de caracterul de urgență al tulburării de ritm, tratamentul curativ se face pe cale venoasă (5 mg/kg corp în perfuzie continuă, sau orală (500 mg/m²/zi), 8—10 zile, după care se trece la tratament de întreținere, 250 mg/m²/zi, 5 zile pe săptămînă sau 20 zile pe lună.

Utilizarea amiodaronei se poate însoți de unele efecte secundare, dintre care sînt de amintit keratopatia, insuficiența tiroidiană și pigmentarea cutanată. Keratopatia apare la 2—3 luni de la inițierea tratamentului ca o consecință a unor tulburări metabolice celulare, cu o frecvență cuprinsă între 75—100% din cazurile tratate, în funcție de posologie și durata tratamentului. Tulburările funcționale sînt rare, keratopatia fiind în mod obișnuit descoperită la examenul cu lampa cu fantă. Leziunile corneene sînt constant reversibile în 2—12 luni de la oprirea tratamentului cu amiodaronă. Ca atare, urmărirea oftalmologică este obligatorie, dar apariția keratopatiei nu impune întreruperea tratamentului cu amiodaronă, dacă aritmia răspunde favorabil la tratamentul cu acest medicament. Insuficiența tiroidiană este consecința supraîncărcării iodate importante și prelungite pe care o realizează tratamentul cu amiodaronă. Incidența este scăzută, dar probabil subestimată. Preexistența unor anomalii tiroidiene este frecvent notată. După oprirea tratamentului cu amiodaronă, evoluția insuficienței tiroidiene este lent favorabilă, chiar și în absența unui tratament hormonal substitutiv. Pigmentarea cutanată este o complicație rară a tratamentului cu amiodaronă, datorată acumulării intracelulare a unor compuși din grupul cromolipoizilor. Pigmentarea se instalează progresiv, în decurs de 2—6 săptămîni, la bolnavi tratați continuu cu doze mari de amiodaronă. După oprirea tratamentului, evoluția este lent rezolutivă.

Bretiliu. Efectul antiaritmic al tosilatului de bretiliu este rezultatul blocării eliberării de noradrenalină pe terminațiile nervoase postganglionare și acțiunii miocardice directe. La nivelul fibrei miocardice determină prelungirea potențialului de acțiune și scăderea perioadei refractare, fără modificări ale vitezei de conducere. Prin aceste acțiuni se opune fenomenelor de reintrare electrică, al căror rol este cunoscut în producerea aritmiilor. Spre deosebire de alte antiaritmice, tosilatul de bretiliu este lipsit de efecte depresoare asupra miocardului.

Utilizat în prefuzie venoasă lentă, în doză de 10 mg/kg corp, tosilatul de bretiliu se dovedește eficace în majoritatea hiperexcitabilităților ventri-

culare, inclusiv a celor generate de intoxicația digitalică, precum și în prevenția unor tulburări de ritm atriale cu caracter recidivant (fibrilație atrială).

Dintre efectele secundare ale tratamentului cu bretiliu, este de menționat hipotensiunea arterială, tradusă uneori prin accidente lipotimice.

Tosilatul de bretiliu se utilizează cu multă prudență la copil și numai în servicii de terapie intensivă.

Chinidina. Își exercită efectul antiaritmic prin modificările aduse potențialului de membrană al fibrelor pacemaker. Unul dintre aceste efecte îl reprezintă prelungirea fazei a 4-a a depolarizării cu scăderea consecutivă a automatismului. Acest fenomen este mai pronunțat la nivelul fibrelor Purkinje, dar este prezent și în fibrele nodului sinusal. Pe de altă parte, chinidina este tahicardizantă prin acțiunea ei vagolitică, mai evidentă la nivelul nodului sinusal, și a nodului atrio-ventricular. În scopul prelungirii perioadei refractare a joncțiunii atrio-ventriculare este justificată asocierea digitalicelor la tratamentul cu chinidină al tahicardiilor.

Indicația terapeutică de elecție a chinidinei o reprezintă tulburările de ritm supraventriculare: fibrilația atrială paroxistică și cronică, flutterul atrial, tahicardiile supraventriculare. În tratamentul acestor tulburări de ritm, chinidina se asociază cu un alt drog care deprimă conducerea atrio-ventriculară (digitală sau β-blocante).

Chinidina se administrează în majoritatea cazurilor *per os* sub forma sulfatului de chinidină. Dozele uzuale sînt de 15—60 mg/kg corp/zi, repartizate în 4 prize, administrate la 6 ore. Concentrația plasmatică eficace este de 2—6 μg/ml. Administrarea chinidinei este contraindicată în tulburările de conducere atrioventriculare și intraventriculare, în insuficiența cardiacă, în puseele de reumatism articular acut și în hipersensibilitatea la medicament.

Tratamentul cu chinidină se urmărește electrocardiografic și prin determinări repetate ale concentrației plasmatice (dacă este posibil). Primele semne electrocardiografice care indică supradozajul sînt alungirea intervalului QT, diminuarea amplitudinii undei T care devine difazică și cu baza lărgită, apariția tulburărilor de conducere atrioventriculare sau intraventriculare, extrasistolele ventriculare și tahicardia ventriculară.

Digitala. Acțiunea antiaritmică a digitalei și a preparatelor digitalice este rezultatul propriertăților drogului de a inhiba pompa de cationi din timpul diastolei. Acțiunea inhibitoare a pompei capătă proprietăți antiaritmice asupra pacemaker-ilor ectopici cu automatism exagerat din atriu prin hiperpolarizarea acestor celule și scăderea pantei fazei a 4—a a depolarizării. Contribuie la efectul antiaritmic și proprietățile colinergice ale drogului, prin care se realizează diminuarea frecvenței atriale și suprimarea circuitelor de reintrare electrică (prin prelungirea conducerii intraatriale, a perioadei refractare a nodului atrioventricular și a conducerii atrioventriculare). La nivelul celulelor autonome din ventriculi și mai ales la nivelul rețelei Purkinje, digitalicele, prin spolierea tisulară a ionilor de K^+, precum și prin creșterea vulnerabilității celulelor cardiace la catecolaminele circulante, crește automatismul pacemaker-ilor de la acest nivel, accentuînd depolarizarea diastolică. În acest mod se explică aritmiile grave din supradozajul digitalic.

Dintre digitalice, sînt preferate la copil digoxinul, digitoxina și lanatozidul C.

Posologiile întrebuințate sînt prezentate în tabelul 3.35.

Eficiența tratamentului se controlează clinic, electrocardiografic și prin dozări ale nivelului plasmatic al tonicardiacului (unde este posibil). Modifi-

Tabelul 3.35

Posologia preparatelor digitalice utilizate în tratamentul tulburărilor de ritm cardiac la copil

	DIGOXIN	DIGITOXINA	LANATOZID C
	Soluție, flacon 20 ml 1 picătură = 0,01 mg Comprimate a 0,25 mg Fiole a 0,5 mg = 2 ml	Digitalină cristalizată, soluție hidroglicerinată alcoolică 1‰ 1 picătură = 0,02 mg	Soluție, flacon 10 ml 1 picătură = 0,033 mg Comprimate a 0,25 mg Fiole a 0,04 mg = 2 ml
TRATAMENT DE ATAC:			
— n.n., prematuri, miocardite, copii cu funcții renale perturbate	0,03—0,05 mg/Kg/zi i.v., i.m., p.o.	0,022 mg/Kg/zi	0,022 mg/Kg/zi i.v.
— sugari 1 lună — 1 an	0,04—0,06 mg/Kg/zi i.v. 0,06—0,08 mg/Kg/zi p.o.	0,045 mg/Kg/zi	0,025 mg/Kg/zi i.v. 0,06 mg/Kg/zi p.o.
— 1—2 ani	0,04—0,06 mg/Kg/zi i.v. 0,06—0,08 mg/Kg/zi p.o.	0,04 mg/Kg/zi	0,025 mg/Kg/zi i.v. 0,06 mg/Kg/zi p.o.
— 2—15 ani	0,02—0,04 mg/Kg/zi i.v. 0,04—0,06 mg/Kg/zi p.o.	0,03 mg/Kg/zi	0,025 mg/Kg/zi i.v. 0,06 mg/Kg/zi p.o.
TRATAMENT DE ÎNTREȚINERE	1/5 din doza de atac p.o., administrat în 1—2 prize/zi.	1/10 din doza de atac, administrat într-o priză eventual 5 zile/săptămînă pentru a se evita acumularea	1/5 din doza de atac, p.o., repartizat în 2—3 prize

cările electrocardiografice de eficacitate a tratamentului digitalic sînt reprezentate de prelungirea intrevalului PR, scurtarea intrevalului QT și subdenivelarea segmentului ST.

Manifestarea majoră de toxicitate digitalică o constituie capacitatea de a induce aritmii. Apariția acestora este legată într-o primă etapă de deprimarea nodului sinusal și de scăderea conducerii atrio-ventriculare (evidențiate îndeosebi electrocardiografic), iar într-o etapă ulterioară, de creșterea automatismului centrilor ventriculari (extrasistole ventriculare, fibrilație ventriculară). Orice tip de aritmie care apare în cursul digitalizării trebuie pusă în legătură cu acest tratament, deci cu o intoxicație posibilă. Concen-

trațiile serice scăzute de potasiu și crescute de calciu cresc riscul și simptomele intoxicației digitalice. Alte manifestări toxice includ anorexia, vărsăturile, durerile abdominale, diaree, tulburări de vedere (fotofobie, tulburări în perceperea culorilor).

Disopiramida. Este un antiaritmic nou introdus în arsenalul terapeutic, cu proprietăți asemănătoare chinidinei și ca atare, cu aceleași indicații (fibrilația atrială paroxistică sau permanentă, flutter atrial, tahicardia ventriculară, extrasistole atriale, joncționale sau ventriculare) și contraindicații (insuficiența cardiacă, tulburări de conducere atrio-ventriculare sau intraventriculare).

Forma de prezentare o reprezintă capsulele de 100 mg (Rythmodan, Norpace). Se administrează în doză de 250 mg/m²/zi, cu care se realizează o concentrație plasmatică de 3—4 μg/ml. Efectele secundare sînt rare și constau în tulburări digestive (arsuri gastrice, uscăciunea gurii, constipație) și erupții pruriginoase.

Hidantoina difenil (Dilantin, Fenitoin). Difenilhidantoina este un antiepileptic cu proprietăți antiaritmice rezultate din diminuarea automatismului sinusal, creșterea vitezei de conducere la nivelul nodului atrio-ventricular, deprimarea excitabilității ventriculare și împiedicarea fenomenului de reintrare.

Indicația principală a difenilhidantoinei o constituie abolirea aritmiilor induse de digitală, atît a celor supraventriculare cît și a celor ventriculare (extrasistole bigeminate sau în salve, tahicardie supraventriculară, tulburări ale conducerii atrio-ventriculare, tahicardia ventriculară). Efecte salutare cu restabilirea ritmului sinusal se obțin în mai mult de 2/3 din cazuri, evident concomitent cu suprimarea tratamentului digitalic.

Drogul este utilizat și în tratamentul extrasistolelor atriale, tahicardiilor joncționale și ventriculare recurențiale care nu au răspuns favorabil la alte antiaritmice și cu titlu profilactic în combaterea fibrilației ventriculare. Difenilhidantoina nu este activă în tratamentul fibrilației atriale și flutterului atrial, mai ales al formelor paroxistice. Pentru a fi eficientă ca antiaritmic, este necesară realizarea unei concentrații plasmatice de 10—18 μg/ml. Se administrează intravenos în doză de 1—5 mg/kg corp, lent, fără să se depășească 1 mg/kg corp/5 minute, sub supravegherea continuă a electrocardiogramei și a tensiunii arteriale. Se poate administra și i.m. în doză de 3—8 mg/kg corp în 2—3 prize, sau per os în doză de 6—8 mg/kg corp în 3—4 prize pe zi. Administrarea orală este preferată în cazurile de insuficiență cardiacă, particular sensibile la tratament digitalic.

În cazul tratamentului cu difenilhidantoină s-au descris erupții cutanate, manifestări neurologice de tip cerebelos, hipotensiune arterială, tulburări gastrointestinale, tulburări ale hematopoiezei.

Lidocaina (Xilocaina, Xilina). Efectele electrofiziologice cele mai pronunțate ale lidocainei sînt constatate la nivelul sistemului His-Purkinje unde produce scurtarea potențialului de acțiune, scurtarea perioadei refractare și deprimarea pantei fazei a 4-a a depolarizării. Scade totodată durata potențialului de acțiune și perioada refractară efectivă a celulelor miocardice ventriculare. Lidocaina produce deci pe de o parte scăderea automatismului, iar pe de altă parte ameliorează velocitatea conducerii, suprimînd astfel unele aritmii de „reintrare".

Drogul se utilizează pe cale i.m., dar mai ales i.v.

Indicația principală o constituie suprimarea aritmiilor ventriculare. În cazurile de aritmie extrasistolică ventriculară, mai ales cînd extrasistolele sînt foarte frecvente, multifocale, în salve, bigeminate, amenințătoare, xilina se administrează i.v. în doză de 0,5—1 mg/kg. Dacă efectul scontat nu apare în cîteva minute, doza se poate repeta. În caz de tahicardie ventriculară, procedura este identică. Și într-un caz și în altul doza totală nu va depăși 3 mg/kg corp/24 ore. Efecte favorabile se obțin și în tratamentul aritmiilor ventriculare induse de digitală. Dintre efectele secundare constatate în cursul tratamentului cu lidocaină, mai ales atunci cînt sînt utilizate doze mari, sînt de amintit manifestările neurologice (somnolență, stare delirantă, contracții musculare fasciculare, convulsii, comă) și deprimarea conducerii atrioventriculare (bloc atrioventricular tranzitoriu).

Procainamida aparține grupei I de antiaritmice după clasificarea lui Vaughan-Williams (tabel nr. 3.33) împreună cu chinidina și ajmalina. Acțiunea antiaritmică rezultă din următoarele proprietăți electrofiziologice:

— deprimarea excitabilității cardiace prin diminuarea pantei fazei a 4-a a depolarizării diastolice a potențialului de acțiune și creșterea pragului de stimulare,

— deprimarea conducerii intraatriale, la nivelul nodului atrioventricular și în sistemul His-Purkinje,

— prelungirea perioadei refractare absolute.

În practica clinică, procainamida este folosită cu precădere în prevenirea și tratamentul tulburărilor de ritm ventriculare (extrasistole, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară). Este eficace însă și în tulburările de ritm joncționale produse prin mecanism de reintrare. Efectul favorabil obținut în astfel de situații rezultă din capacitatea procainamidei de a prelungi perioada refractară relativă. Procainamida poate fi folosită și pentru tratamentul tulburărilor de ritm atriale în care celelalte antiaritmice s-au dovedit ineficace.

Procainamida (Pronestyl) se prezintă sub formă de tablete de 250 mg sau în flacoane pentru administrare i.v. de 10 ml (1 ml = 100 mg). Efectul antiaritmic apare cînd se realizează o concentrație plasmatică de 4—8 μg/ml. Administrarea orală este rezervată tratamentului extrasistolelor ventriculare sau pentru prevenirea tahicardiei ventriculare recidivante, în doză de 5—15 mg/kg/zi. Calea i.v. este folosită pentru tratamentul tulburărilor de ritm paroxistice, în doză de 5 mg/kg în glucoză 5%, lent, într-un ritm care să nu depășească 1 mg/kg/minut, pînă la reducerea aritmiei sau apariția semnelor de toxicitate.

La doze mari pot apare efecte nedorite: a) întîrzierea conducerii atrioventriculare; b) extrasistole ventriculare; c) scăderea tensiunii arteriale, îndeosebi cea sistolică; d) tulburări nervoase, de la tremurături la halucinații; e) tratamentul cronic cu doze susținute poate induce un lupus eritematos.

Propranololul. Acțiunea antiaritmică a propranololului rezultă din: a) blocarea receptorilor adrenergici (suprimarea efectului catecolaminelor asupra miocardului); b) acțiunea directă asupra potențialelor de membrană.

Intricarea acestor două mecanisme determină: a) diminuarea automaticității prin deprimarea fazei a 4-a a depolarizării; b) încetinirea conducerii

influxului prin reducerea amplitudinii și a vitezei de ascensiune a fazei 0; c) scăderea excitabilității prin scurtarea duratei totale a potențialului de acțiune, cu alungirea perioadei refractare efective; d) creșterea pragului electric de fibrilare ventriculară.

Acțiunile electrofiziologice descrise diferă însă în funcție de nivelul țesutului specific: reducerea automatismului spontan este mai evidentă la nivelul nodului sinusal, iar încetinirea conducerii este foarte marcată în nodul atrioventricular.

Indicațiile terapeutice rezultă din proprietățile electrofiziologice menționate:

— tahicardiile supraventriculare, îndeosebi cele paroxistice, au răspuns pozitiv în 60—80% din cazuri, restabilind ritmul sinusal sau reducînd rata ventriculară (cu persistența focarului ectopic);

— extrasistolele atriale beneficiază în 60% din cazuri de administrarea de propranolol;

— în 10% din cazurile de fibrilație atrială (îndeosebi în formele paroxistice) și în 25% din cazurile de flutter atrial se realizează conversia la ritm sinusal, iar într-o proporție importantă de cazuri, frecvența ventriculară scade;

— extrasistolele ventriculare, îndeosebi cele din intoxicația digitalică răspund foarte bine (95% din cazuri) la administrarea β-blocantului;

— atacul de tahicardie ventriculară este suprimat în peste 80% din cazuri de administrarea i.v. a propranololului.

Prezentare: comprimate de 10 sau 40 mg, fiole a 5 ml conținînd 5 mg propranolol clorhidrat.

Administrarea i.v. va fi făcută cu prudență, sub control electrocardiografic continuu, în posologii cuprinse între 0,01—0,05 mg/kg, repetate la nevoie, pînă la doza totală de 5 mg/zi la sugar și 10 mg/zi la copil, diluat în glucoză 5% și cu un ritm care să nu depășească 1 mg/10 minute. Pentru administrarea orală se folosesc posologii cuprinse între 1—3 mg /kg/zi, repartizate în 4 prize.

Dintre efectele secundare constatate în cursul tratamentului cu propranolol sînt de menționat: a) hipotensiunea arterială, de obicei puțin alarmantă, dar care poate deveni periculoasă cînd drogul este administrat i.v.; b) bronhospasm (contraindică drogul la cei cu astm bronșic); c) inotropism negativ (contraindică administrarea la cei cu insuficiență cardiacă manifestă sau potențială).

Verapamil (Isoptin, Cordilox, Ipoveratril) este un antiaritmic cu acțiune remarcabilă în tratamentul tulburărilor de ritm supraventriculare (atriale și joncționale) și mai puțin eficient în cele ventriculare. Acționează prin inhibarea penetrației de Ca^{++} în fibra miocardică, influențînd potențialul de acțiune prin scurtarea platoului depolarizării și mărirea perioadei refractare efective, în special la nivelul joncțiunii atrioventriculare. Accesoriu reduce automatismul nodului sinusal, cu deprimarea inotropismului. Are indicații apropiate de cele ale medicației betablocante prin efectul intens de blocare a conducerii intranodale (fibrilație, flutter, tahicardie ectopică atrială) însă cu eficacitatea cea mai mare în tahicardiile paroxistice, în care revenirea la ritm sinusal este aproape constantă. Se indică și în tratamentul profilactic al recidivelor de tahiaritmii ectopice.

Doza este de 1—2 mg i.v. adminstrată în 30 secunde în criză iar ca tratament de întreținere, per os, în doză de pînă la 10 mg/kg/zi.

3.4.4.3. ATITUDINEA PRACTICĂ ÎN TRATAMENTUL PRINCIPALELOR TULBURĂRI DE RITM CARDIAC LA COPIL

3.4.4.3.1. Stabilirea indicației de tratament antiaritmic

Tratamentul antiaritmic va fi instituit în funcție de severitatea tulburării de ritm. Această severitate va fi apreciată în funcție: a) de originea atrială sau ventriculară; b) de tipul tulburării de ritm; c) de starea miocardului pe care survine tulburarea de ritm; d) de repetiția aritmiei

Subliniem că o tulburare de ritm cardiac este cu atît mai prost tolerată cu cît este mai rapidă, mai prelungită, cu accese frecvent repetate, sau dacă are origine ventriculară. Cum natura multora dintre tulburările de ritm la copil este benignă, iar simptomatologia este șterșă sau absentă, neintervenția este cea mai bună soluție în multe dintre cazuri. Experiența de la adulți, la care tulburarea de ritm apare pe un miocard de obicei sever afectat, nu trebuie extrapolată în totalitate la copil.

3.4.4.3.2. Cercetarea și corectarea cauzei tulburării de ritm

Înaintea instituirii unui tratament antiaritmic, cu droguri în general toxice, cercetarea atentă a tuturor problemelor medicale ale copilului, poate releva faptul că aritmia este o manifestare secundară, iar tratamentul afecțiunii primare poate fi de o eficacitate mai mare. Tulburările de conducere și tahicardiile ectopice pot reflecta de exemplu, hipoxia secundară unor afecțiuni pulmonare, tulburări hidroelectrolitice sau acidobazice consecutive unor diarei acute grave, sau toxicitatea unor droguri cardiace ca digitala sau chinidina.

3.4.4.3.3. Restabilirea funcțiilor vitale

Un număr important de tulburări de ritm sînt relevate abia după apariția insuficienței cardiace (îndeosebi la vîrstele mici). Instituirea tratamentului antiaritmic va fi făcută după: a) corectarea hipoxiei (eventual ventilație artificială); b) tamponarea acidozei metabolice; c) corectarea hipoglicemiei; d) reducerea stazei venoase (Furosemid 1—2 mg/kg i.v.).

3.4.4.3.4. Reducerea sau atenuarea tulburărilor de ritm

A) *Tratamentul tahicardiilor atriale.* În aritmogeneza tahicardiilor supraventriculare sînt implicate după cum s-a arătat și anterior (patogenia aritmiilor, pag. 725) 2 mecanisme principale: reintrarea și automaticitatea atrială crescută.

Se pot diferenția tulburările de ritm generate prin aceste 2 mecanisme? În general da. Tahicardiile supraventriculare produse prin reintrare sînt inițiate de o bătaie prematură, au ritm regulat, sînt influențate de manevrele vagale, iar pe traseul ECG lipsesc undele P. Spre deosebire de acestea,

tahicardiile supraventriculare produse prin automaticitate atrială crescută nu sînt inițiate de o bătaie prematură, se instalează gradat și nu sînt influențate de manevre vagale.

Strategia teoretică de tratament pentru tahicardiile supraventriculare prin mecanism de reintrare se bazează pe utilizarea digitalicelor, betablocantelor și a antagoniștilor pătrunderii calciului în fibra miocardică. Drogurile respective întrerup circuitul de reintrare.

Pentru tahicardiile supraventriculare produse prin automatism atrial se vor alege antiaritmice care restabilesc permeabilitatea membranei celulare de tipul chinidinei, procainamidei și disopiramidei.

a) *Tahicardia paroxistică atrială.* Tratamentul tahicardiei paroxistice atriale urmărește deprimarea automatismului focarului ectopic sau blocarea circuitelor de reintrare electrică și prin aceasta suprimarea aritmiei, cu restabilirea ritmului sinusal.

Nu există nici un imperativ în restaurarea rapidă a ritmului sinusal. Este suficient într-un prim timp să obținem reducerea frecvenței cardiace la un nivel convenabil (180, 160, 140/minut, în funcție de vîrstă) și reducerea sau prevenirea insuficienței cardiace. Apariția unui bloc atrioventricular 2/1 este un efect salutar și nu va fi combătut (J. Fidelle, 1978).

Nu există nici o substanță antiaritmică care să fie activă în toate circumstanțele și să oprească toate tahicardiile paroxistice atriale. În general, drogurile care sînt cunoscute că acționează asupra automatismului atrial obțin conversii ale tulburării de ritm la ritm sinusal în proporție de 60—90% din cazuri.

Drogul de elecție la copil este digoxinul, administrat inițial intravenos, apoi per os. Prima, a doua și a treia doză, repartizate la 6—8 ore, sînt egale cu doza de întreținere. Tratamentul de întreținere, administrat în 2 prize în 24 ore, va fi continuat luni sau chiar ani după episodul acut, fără a reduce însă obligatoriu frecvența atacurilor. Se obține însă astfel o conversie mai rapidă la ritm sinusal. Dacă prima criză de tahicardie paroxistică atrială a survenit înaintea vîrstei de 5 luni, nu există o cardiopatie subiacentă sau sindrom de preexcitație, iar asistolia declanșată de acces nu a fost dramatică, G. Pernod consideră inutilă menținerea unui tratament îndelungat de întreținere.

Blocantele receptorilor β-adrenergici sau verapamilul pot opri de asemenea tahicardia paroxistică atrială în 60—80% din cazuri. Dintre drogurile blocante, propranololul s-a dovedit cel mai eficient. Utilizarea singulară a propranololului (Inderal, 0,01—0,15 mg/kg i.v. în 3—4 minute cu multă prudență și sub monitorizare electrocardiografică, sau Propranolol 1—2 mg/kg/zi, per os) este permisă doar în cazurile de tahicardie paroxistică atrială fără insuficiență cardiacă survenită pe un cord anterior sănătos și fără afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii.

În cazurile refractare de tahicardie paroxistică atrială se recomandă asocierea digoxinului cu propranolol, cu verapamil sau cu amiodaronă (800 mg/1,73 m² ca tratament de atac, apoi 1/2 din doză după 8 zile de tratament sau după conversia în ritm sinusal).

Șocul electric poate fi uneori necesar, cînd măsurile terapeutice menționate nu au reușit reducerea tulburării de ritm.

b) *Tahicardiile atriale atipice cu evoluție prelungită.* Reprezintă o tulburare de ritm rară, care debutează cel mai frecvent între 5 și 10 ani. Tul-

burarea de ritm este latentă, descoperită de un examen sistematic, mai rar depistată cu ocazia primelor manifestări de insuficiență cardiacă.

Survine fie „în salve", fie este permanentă, dar indiferent de forma pe care o îmbracă este în general bine tolerată, mai ales atunci cînt ritmul ventricular nu depășește 160/minut.

De obicei dispare la pubertate, dar în unele cazuri (mai rar) poate persista și la vîrsta adultă.

Tratamentul este decepționant:

— digitalicele nu restabilesc de regulă ritmul sinusal dar reduc ritmul ventricular crescînd gradul de bloc atriventricular. Se utilizează digoxina în doză de 20—40 μg/kg, continuată cu 10—15 μg/kg uneori chiar mai puțin;

— în caz de insucces pot fi folosite alte antiaritmice: verapamil (Isoptine) 0,5—1 mg/kg/zi asociat digoxinei; chinidină per os (10 mg/kg/zi); procainamidă (15 mg/kg/zi); disopiramida. Amiodarona (Cordarone) în asociație cu digoxina este tratamentul de elecție la adult, dar poate fi încercat și la copil (400 mg/1,73 m²/zi).

c) *Fibrilația atrială.* Înainte de inițierea tratamentului se va aprecia la fiecare bolnav în parte cauza sau afecțiunea care a determinat aritmia, care sînt tulburările generate de afecțiunea cauzală, dacă este sau nu prezentă insuficiența cardiacă și dacă sînt asociate alte aritmii sau tulburări de conducere.

Tratamentul fibrilației atriale urmărește restabilirea ritmului sinusal, concomitent sau după reechilibrare hemodinamică, folosind în acest scop pentru început un preparat digitalic. Digitalizarea este indicată în toate cazurile de fibrilație atrială, cu excepția rarelor forme cu aritmie lentă sau cu bloc atrioventricular complet. Sub tratament tonicardiac (digitalizare rapidă 12—24 ore, apoi de întreținere) se obține reducerea frecvenței cardiace la valori apropiate normalului vîrstei. În unele cazuri se obține chiar restabilirea ritmului sinusal. Dacă prin digitalizare nu s-a obținut revenirea la ritm sinusal se apelează fie la defibrilare medicamentoasă, fie la defibrilare electrică. Defibrilarea medicamentoasă se realizează prin administrarea de chinidină, singură sau în asociere cu propranolol, sau folosind disopiramidă, amiodaronă, sau ajmalina. Defribrilarea electrică, metodă curent folosită la adult este mai puțin întrebuințată la copil. Înaintea defibrilării electrice se oprește 24—48 ore administrarea digitalei. Se contraindică defibrilarea electrică în formele vechi de fibrilație atrială, cu cardiomegalie voluminoasă sau cu insuficiență cardiacă severă.

Profilaxia recidivelor se realizează prin administrarea cotidiană îndelungată de chinidină, disopiramidă, amiodaronă, propranolol sau verapamil, asociate eventual cu doze mici de digitală, care permit evitarea unei aritmii ventriculare rapide în cursul unui nou acces de fibrilație.

d) *Flutterul atrial.* Tratamentul urmărește pe de o parte oprirea crizei de flutter, iar pe de altă parte profilaxia repetării acestora.

Restabilirea ritmului sinusal, obiectivul esențial al tratamentului, este realizat cu ajutorul drogurilor antiaritmizante sau prin conversie electrică. Nu există criterii absolute pentru alegerea unei metode sau a alteia. În practică însă, conversia electrică este rezervată situațiilor de urgență sau pentru flutterul atrial refractar la droguri antiaritmice.

Şocul electric extern permite restaurarea de la început a ritmului sinusal în 95% din cazuri. Cere însă pentru aplicare o bună condiţie hemodinamică. Stimularea electrică endocavitară asigură conversia într-o proporţie ceva mai mică de cazuri (70%), dar este posibilă utilizarea ei şi la copii digitalizaţi (chiar supradigitalizaţi).

Tratamentul cu droguri antiaritmizante este recomandat la bolnavii care, pe lîngă tulburarea de ritm prezintă şi decompensare cardiacă şi se realizează în două etape: se începe prin digitalizare masivă în vederea creării sau consolidării unui blocaj al conducerii atrioventriculare şi corectării insuficienţei cardiace prin rărirea frecvenţei ventriculare. Se realizează astfel transformarea flutterului atrial în fibrilaţie. Dacă în 24—48 ore de la oprirea tratamentului digitalic nu se reintră în ritm sinusal, se asociază chinidina sau propranolol. Chinidina deprimă automatismul atrial şi prelungeşte perioada refractară atrială. În acest mod diminuă frecvenţa flutterului. Efectul advers al chinidinei de a facilita conducerea atrioventriculară este contramandat de digitalizarea iniţiată anterior. Propranololul, prin diminuarea conducerii şi creşterea perioadei refractare a nodului atrioventricular, creşte blocul atrioventricular şi prin aceasta scade răspunsul ventricular la stimulii atriali. Dozele mari determină un efect similar chinidinei asupra atriului (diminuarea automatismului şi creşterea perioadei refractare atriale).

B) *Tratamentul tahicardiilor joncţionale.* Mijloacele terapeutice diferă în funcţie de tipul reciproc sau hisian de tahicardie joncţională.

a) *Tahicardia joncţională reciprocă* răspunde în general favorabil la manevrele de stimulare vagală, la injectarea i.v. de droguri vagomimetice (ac. adenozintrifosforic), iar în caz de eşec, la digoxin, verapamil sau betablocante.

În cazurile prost tolerate (insuficienţă cardiacă), se recurge la şoc electric (1—2 W sec./kg corp).

Cu toate că răspunsul este de obicei favorabil iniţial, recidivele sînt frecvente. Ca atare, tratamentul preventiv este justificat în majoritatea cazurilor. Se apelează la digoxin, amiodaronă sau asocierea lor. Durata tratamentului preventiv este de 1 an pentru digoxin şi 6 luni pentru amiodaronă, de la ultima criză. În rare cazuri este necesară prelungirea tratamentului şi peste aceste limite. În timpul tratamentului cu amiodaronă, este necesară supravegherea atentă a funcţiei oculare şi tiroidiene.

b) *Tahicardia hisiană* este o tulburare de ritm greu de tratat şi cu prognostic rezervat. Digitalicele sînt fără efect (chiar periculoase), iar şocul electric este ineficace.

Cele mai bune rezultate se obţin cu amiodarona, care reduce frecvenţa focarului ectopic hisian pînă la o limită compatibilă cu o activitate cardiacă normală, continuată cu chinidina sau procainamida.

C) *Tratamentul tahicardiilor ventriculare.* a) *Tahicardiile ventriculare propiu-zise.* Dacă accesul este prost tolerat, metoda terapeutică cea mai eficientă este conversia prin şoc electric extern, după restabilirea funcţiilor vitale compromise de tahicardie: oxigenare, ventilaţie artificială în caz de insuficienţă cardiacă gravă şi colaps, corectarea acidemiei prin administrarea de bicarbonat de sodiu, corectarea tulburărilor hidroelectrolitice severe.

Dacă accesul este bine tolerat, tratamentul de elecţie se bazează pe amiodarona administrată oral 24 ore în doză de încărcare (500 mg/m²/24 ore), apoi, în caz de succes, în doză de întreţinere.

În caz de eşec se recurge la droguri cu maniabilitate mai delicată la copil: lidocaina sau procainamida administrate i.v.

Pentru prevenirea recăderilor se poate apela la amiodaronă (dacă s-a arătat eficace în stoparea tulburării de ritm), sau la procainamidă, singure sau asociate cu betablocante.

b) *Fibrilaţia ventriculară* reprezintă o urgenţă majoră care impune masaj cardiac extern, ventilaţie artificială, corecţia acidozei metabolice şi defibrilare prin şoc electric (1—2 W/sec/kg corp), concomitent cu administrarea de lidocaină sau tosilat de bretiliu în perfuzie i.v.

D) *Tratamentul aritmiei extrasistolice.* În majoritatea cazurilor, măsurile terapeutice cu caracter general sînt suficiente pentru controlarea aritmiei:

— asigurarea copilului şi anturajului asupra benignităţii obişnuite a extrasistolelor,

— eliminarea unor factori favorizanţi sau precipitanţi (emoţii, parazitoze intestinale, administrarea de medicamente).

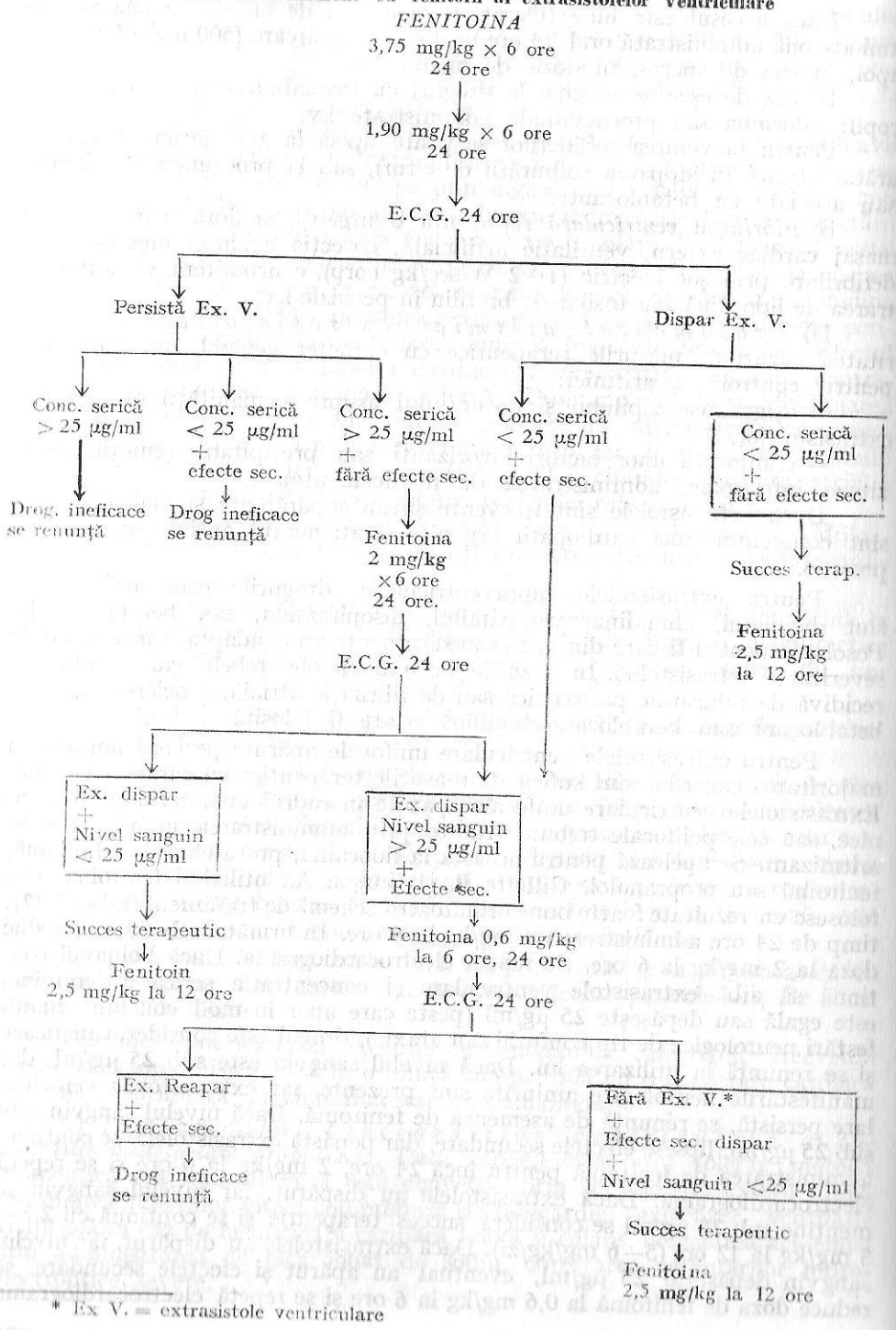
Dacă extrasistolele sînt frecvente şi/sau supărătoare şi mai ales dacă sînt consecinţa unei cardiopatii organice, tratamentul antiaritmic trebuie prescris.

Pentru extrasistolele supraventriculare, drogurile cele mai eficace sînt digoxinul, chinidina, verapamilul, disopiramida, sau betablocantele. Posologia pentru fiecare din aceste medicamente va fi adaptată în funcţie de severitatea extrasistoliei. În cazurile de extrasistole rebele care anunţă o recidivă de tahicardie paroxistică sau de fibrilaţie atrială, asocierea digoxin-betablocant sau betablocant-chinidină poate fi folosită.

Pentru extrasistolele ventriculare unifocale apărute pe cord normal, în majoritatea cazurilor sînt suficiente măsurile terapeutice cu caracter general. Extrasistolele ventriculare unifocale apărute în cadrul unor cardiopatii organice, sau cele polifocale trebuie tratate prin administrarea unui drog antiaritmizant. Se apelează pentru aceasta la lidocaină, procainamidă, chinidină, fenitoină sau propranolol. Gillette P. şi Garson A., utilizînd fenitoina p.o., folosesc cu rezultate foarte bune următoarea schemă de tratament (tabel 3.37): timp de 24 ore administrează 4 mg/kg la 6 ore. În următoarele 24 ore, reduc doza la 2 mg/kg la 6 ore. Se repetă electrocardiograma. Dacă bolnavul continuă să aibă extrasistole ventriculare şi concentraţia serică a fenitoinei este egală sau depăşeşte 25 μg/ml (peste care apar în mod constant manifestări neurologice de tip confuzie sau ataxie), drogul este considerat ineficace şi se renunţă la utilizarea lui. Dacă nivelul sangvin este sub 25 μg/ml, dar manifestările neurologice amintite sînt prezente, iar extrasistolele ventriculare persistă, se renunţă de asemenea de fenitoină. Dacă nivelul sangvin este sub 25 μg/ml, lipsesc efectele secundare, dar persistă extrasistolele, se continuă administrarea de fenitoină pentru încă 24 ore, 2 mg/kg la 6 ore şi se repetă electrocardiograma. Dacă extrasistolele au dispărut, iar nivelul sangvin se menţine sub 25 μg/ml se consideră succes terapeutic şi se continuă cu 2,5—3 mg/kg la 12 ore (5—6 mg/kg/zi). Dacă extrasistolele au dispărut, iar nivelul sangvin depăşeşte 25 μg/ml, eventual au apărut şi efectele secundare, se reduce doza de fenitoină la 0,6 mg/kg la 6 ore şi se repetă electrocardiograma

Tabelul 3.37

Protocol de tratament cu fenitoin al extrasistolelor ventriculare



* Ex V. = extrasistole ventriculare

după 24 ore. Dacă extrasistolele nu reapar, iar efectele secundare dispar, se continuă administrarea de fenitoină 2,5—3 mg/kg la 12 ore (5—6 mg/kg/zi).

E) *Tratamentul tulburărilor de conducere atrio-ventriculare.* a) *Blocul atrioventricular gradul I.* În afara măsurilor terapeutice adresate afecțiunii cauzale, blocul atrioventricular gr. I nu necesită nici un tratament.

b) *Blocul atrioventricular gradul II.* Tipul 1 de bloc atrioventricular gradul II, cel mai frecvent întîlnit la copil beneficiază de asemenea de măsurile terapeutice care se adresează afecțiunii determinante pentru tulburarea de conducere atrioventriculară.

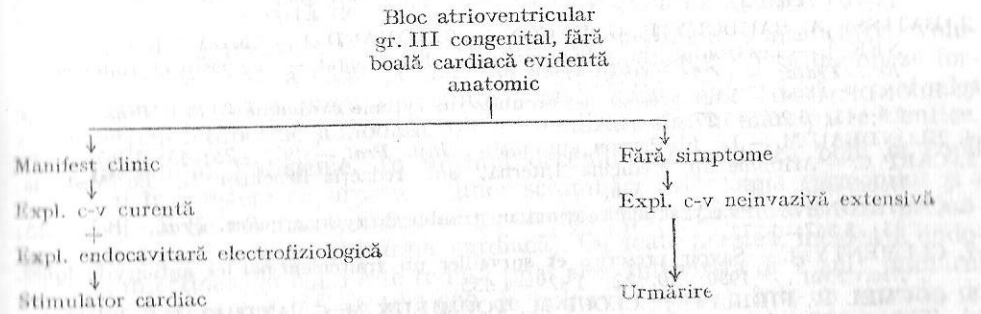
Tipul 2 de bloc atrioventricular gr. II, rar întîlnit la copil, cu etiologie adesceori greu de identificat și cu evoluție frecventă către bloc atrioventricular gr. III răspunde uneori la tratamentul cu atropină sau cu izoproterenol. La acești copii este necesară însă o explorare electrofiziologică endocavitară și monitorizarea continuă tip Holter pentru evidențierea tendinței la progresiunea blocului, situație în care este necesară implantarea unui stimulator cardiac.

c) *Blocul atrioventricular gradul III.* Singurul tratament eficace al blocului atrioventricular gr. III, indiferent de etiologie (toxic, infecțios, degenerativ, postoperator după intervenții cardiace, congenital), este stimulatorul cardiac, permanent sau pentru perioade limitate de timp, pînă la depășirea momentului critic.

Pentru blocul complet congenital indicația de stimulator cardiac o constituie (Michaelsson și Engle): bradicardia sub 50 de bătăi pe minut, sediul blocului la nivelul fasciculului His, insuficiența cardiacă cu detresă respiratorie și bradicardie severă, instalată precoce după naștere. La copii cu bloc atrioventricular congenital gradul III, cu anomalii cardiace la care

Tabelul 3.37

Protocol de urmărire și tratament al bolnavilor cu bloc atrio-ventricular gradul III congenital, fără boală cardiacă structurală evidentă



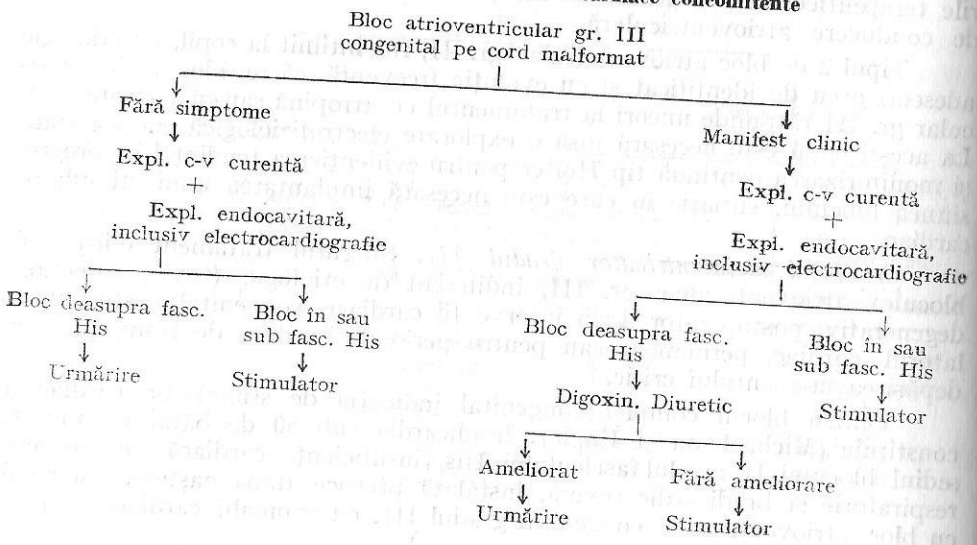
apar semne de insuficiență cardiacă, tratamentul cu depletive poate fi util, întîrziind sau chiar excluzînd instalarea stimulatorului cardiac (tabelele 3.38 și 3.39).

Drogurile simpaticomimetice și parasimpaticolitice au acțiune de scurtă durată și numeroase efecte secundare în blocul atrioventricular complet.

Implantarea electrozilor stimulatorului cardiac va fi făcută epicardic la copilul cu vîrstă mică și intracardiac la nou-născut (pentru perioade limitate de timp) și la copilul mare. Generatorul de impulsuri va fi instalat înapoia drepților abdominali sau în axilă. Sursa de energie (pila electrică) va fi aleasă cu o durată de viață cît mai lungă (cu litiu).

Tabelul 3.38

Protocol de urmărire și tratament al bolnavilor cu bloc atrio-ventricular gradul III congenital, cu anomalii structurale cardiace concomitente



BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BATISSE A. — Les troubles du rythme cardiaque chez l'enfant — *Rev. Pédiat.* — 1977; 13; 7; 339—420.
2. BATISSE A., BAUDOUY P., GOURGON R., CUIOMARD A., LAMDAU J. F., KACHANER J. — Les troubles du rythme cardiaque chez l'enfant — Diagnostic et traitement — *Rev. Pédiat.* — 1977; 13; 9; 327—341.
3. BLONDEAU M. — Etat présent des troubles du rythme cardiaque — *Rev. Prat.* — 1975; 25; 43; 3 267—3 272.
4. BLONDEAU M. — La fibrillation auriculaire, *Rev. Prat.* — 1975; 25; 43; 3 367—3 372.
5. CARP C. — Aritmiile în Medicina Internă, sub redacția Bruckner I., Ed. Medicală, București, 1979, 290—338.
6. CASTAIGNE A. — Le practicien devant un trouble de rythme, *Rev. Prat.*, 1975, 25; 43; 3 367—3 372.
7. CLÉMENTY J. — Savoir prescrire et surveiller un traitement par les anti-arythmiques, *Rev. Prat.*, — 1980; 30, 22; 1 429—1 435.
8. COUMEL P., FIDELLE J., CLOUP M., TOUMIEUX M. C., ATTUEL P. — Les tachycardies réciproques à évolution prolongée chez l'enfant *Arch. Mal. Coeur*, 1974; 64; 23; 426—443.
9. MOTTÉ G. — Les fibrillations ventriculaires, *Rev. Prat.*, 1975; 25; 43; 3 373, — 3 379.
10. PUECH P. — Flutter et tachysystolies auriculaires. Bases du traitement, *Rev. Prat.*, 1975; 25; 43; 3 305—3 314.
11. PUECH P., GROLLEAU R. — Arythmies de l'nfant, in Precis de cardiologie de l'enfant, — Ed. Masson — 1973.

12. ROSEN K. M. — Junctional tachycardia — mechanism, diagnosis differential diagnosis and management, *Circulation*, 1973; 47; 9; 654—659.
13. SÉBASTIEN PH., BOVRAIN Y. — Tachycardies ventriculaires, *Rev. Prat.*, 1975; 25; 43; 3 335—3 348.
14. SÎRBULESCU R., CARP C. — Tratamentul și prevenirea tulburărilor de ritm și de conducere ale inimii în Tratamentul bolilor cardio-vasculare sub redacția Teodorescu P. Ed. Medicală, București, 1972.
15. SLAMA R., BEAUFILS PH., SÉBASTIEN PH. — Les torsades de pointe, *Rev. Prat.*, 1975; 25; 43; 3 349—3 366.
16. SOKOLOW M., IBROY MC. MALCOLM — Clinical Cardiology Lange Medical Publications, Los Altos California, 1977.
17. TOUBOUL P., ATTALACH G., GRESSARD A., MICHELAN G., CHATELAIN M. T. — Effets électrophysiologiques des agents antiarythmiques chez l'homme, *Arch. Mal. Coeur*, 1978; 72; 1; 72—81.
18. TOUBOUL P., GONIN A. — Tachycardies jonctionnelles, Principes du traitement, *Rev. Prat.*, 1975; 25; 43; 3 315—3 334.
19. TRIGANO J. A., TORRESANI J. — Indications et surveillance des traitements par l'amiodarone et le brétylium, *Rev. Prat.*, 1975; 25; 45; 3 529—3 543.
20. VLAICU R., DUDEA C. — Diagnosticul bolilor cardiovasculare, Ed. Medicală, București, — 1979.
21. WITCHITZ S. — Bases physiopathologiques des troubles du rythme, *Rev. Prat.*, 1975; 25; 43; 3 273—3 280.

3.5. ENDOCARDITELE INFECȚIOASE

MIRCEA MAIORESCU, MIRCEA STAMATE

Endocarditele sînt afecțiuni datorate grefării unui germen bacterian sau a unor levuri pe un endocard de cele mai multe ori în prealabil lezat, pe endocardul inimilor cu vicii congenitale și, mai rar, pe endocardul unui cord indemn.

Pînă în anii precedenți erau descrise două tablouri clinice distincte:

— endocardită subacută (maladia Osler), reprezintînd grefa septică organizată pe leziuni endocardice valvulare sau parietale cicatriceale sau pe suprafețe endocardice expuse unor acțiuni mecanice (cardiopatii congenitale, miocardopatie obstructivă);

— endocardită acută, reprezentînd localizarea endocardică a septicemiilor, în care nu există de obicei o afectare endocardică anterioară.

Progresele realizate în antibioterapie au modificat semnificativ evoluția bolii. Acest lucru a făcut pe unii autori (Blumenthal S.) să înglobeze formele amintite într-o singură entitate — endocardita infecțioasă — mai ales că obiectivul terapeutic și modalitățile de realizare sînt în mare parte identice.

Incidență. Patogenie. În ultimul deceniu, morbiditatea bolii la copil pare a fi în creștere ca urmare a unor schimbări în biologia germenilor și a unor noi căi de inoculare, necunoscute anterior (perfuzii endovenoase prelungite, cateterism cardiac, chirurgie cardiacă). Cu toate acestea, incidența endocarditei infecțioase la copil este redusă (mai ales sub vîrsta de 2 ani), numărul cazurilor nedepășind 0,5—1 la 1 000 de bolnavi internați într-un serviciu de cardiologie infantilă (Ainger L.E.). În decurs de 24 de ani (1958—1982), în clinica „Emilia Irsa" a I.O.M.C. au fost internați un număr de 10 cazuri de endocardită infecțioasă, la un număr total de 144 470 copii internați.

Profilaxia corectă a reumatismului articular acut a redus semnificativ numărul valvulopatiilor reumatismale, astfel că astăzi, endocarditele infecțioase survin îndeosebi pe malformații cardiace preexistente, frecvența

grefei fiind de 0,2—0,5%. Cardiopatiile cianogene sînt cele mai expuse la grefă, cu precădere tetralogia Fallot, trunchiul arterial comun și transpoziția de mari vase. Dintre cardiopatiile necianogene, cele mai afectate sînt defectul septal interventricular, persistența de canal arterial și coarctația aortei.

Se pare că unul din elementele de bază ale patogeniei endocarditelor infecțioase îl reprezintă viteza jetului sanguin prin defectul cardiac. Așa s-ar putea explica de ce boala apare mai frecvent în defectele mici (prin care velocitatea curentului sanguin este mai mare), decît în defectele mari. Unele bacterii produc substanțe ce promovează adeziunea trombocitară iar substanțe ca dextranul ajută adeziunea bacteriană la suprafață. Aceste bacterii, ce prezintă la testele *in vitro* cea mai mare adezivitate și produc cea mai mare agregare plachetară, sînt cel mai adesea găsite în endocarditele bacteriene (de ex. unele specii de streptococ, spre deosebire de bacilii coliformi ce aderă foarte slab și produc foarte rar endocardită). Porțile de intrare ale germenilor pot fi multe. În afară de cele citate mai sus, se mai pot cita abcesele, osteomielita, pielonefrita, arsurile, flora bucală (ex., streptococ viridans), ce poate intra în circulație după extracții sau tratamente stomatologice, cateterismul urinar, *shunt*-ul ventriculo-atrial pentru hidrocefalie etc.

Anatomie patologică. Din punct de vedere anatomopatologic, endocarditele infecțioase sînt caracterizate prin producerea de vegetații, uneori și ulcerații, de forme și dimensiuni variate, situate pe aparatul valvular sau pe endocardul din apropierea defectului congenital. Cînd endocardita este grefată pe o valvulopatie reumatismală, vegetațiile sînt observate în mod obișnuit pe suprafața atrială a valvei mitrale sau pe suprafața ventriculară a valvei aortice. În defectul septal ventricular, vegetațiile sînt constatate pe fața ventriculară dreaptă, în zona implantării foiței septale a valvei tricuspide sau pe traiectul de ieșire pulmonar. În persistența de canal arterial, vegetațiile sînt observate în artera pulmonară stîngă în vecinătatea orificiului canalului arterial, cu extensie progresivă în trunchiul arterei pulmonare și în ramul ei drept. În coarctație, leziunile sînt localizate distal segmentului stenozat, iar în tetralogia Fallot, vegetațiile sînt situate pe traiectul de ieșire al ventriculului drept, sau pe valvulele pulmonare. Vegetațiile se pot desprinde și pot emboliza.

Microbiologie. Germenii responsabili de producerea endocarditelor infecțioase sînt în 90% din cazuri streptococul și stafilococul. Streptococul viridans este agentul etiologic cel mai frecvent incriminat, de obicei sensibil la penicilină. Cu o frecvență mult mai mică sînt raportate endocardite generate de alți germeni Gram-pozitivi sau negativi (streptococ gr. A beta hemolitic, meningococ, pneumococ, gonococ). Endocarditele generate de fungi (*Candida albicans, Aspergillus, Histoplasma*) au început să fie descrise și la copil, la cei cu tratamente antibiotice sau imunodepresoare prelungite, sau la cei care au suportat intervenții chirurgicale cardiace.

Manifestări clinice. Boala apare după vîrsta de 3 ani, deși rare cazuri au fost descrise și la copilul mai mic și chiar la sugar, în majoritatea cazurilor la un cardiac cunoscut (în 50% din cazuri tetralogie Fallot sau defect septal ventricular, în 25% din cazuri stenoză aortică sau pulmonară, sau persistență de canal arterial, iar în 10% din cazuri — și numai după vîrsta de 9—10 ani — pe o valvulopatie reumatismală).

Debutul este de cele mai multe ori insidios, manifestat prin febră, astenie, paloare, anorexie, scădere ponderală. Manifestările menționate survin uneori în urma unei extracții dentare, după adenoamigdalectomie, cateterism cardiac, sau după o infecție acută intercurentă.

În *perioada de stare* a bolii, tabloul clinic asociază semne și simptome generate de infecție, de embolizarea fragmentelor de vegetații, de circulația complexelor antigen-anticorp, sau legate de agravarea bolii cardiace subiacente. *Febra*, deși constantă, este neregulată, singura ei caracteristică fiind persistența și rezistența la tratament. *Emboliile*, fenomen caracteristic în perioada preantibiotică, au scăzut astăzi semnificativ ca frecvență. La copil, embolizarea fragmentelor de vegetații se poate face în plămîn (producînd mici infarcte) în splină (splenomegalie moderată, însoțită de dureri sub formă de crize), în rinichi (hematurie macroscopică) sau în creier. *Manifestările cutanate* apar tardiv în evoluția bolii și, ca atare, sînt rare la bolnavii tratați corect. Petețiile, deși nu sînt patognomonice pentru endocardita infecțioasă, pot avea valoare într-un context clinic sugestiv, mai ales cînd sînt localizate pe mucoasa bucală, supraclavicular sau pe conjunctiva oculară. Se mai întîlnesc hemoragii „în așchii", noduli Osler (noduli mici, fermi, dureroși, proeminenți, care apar în pulpa degetelor) care pot conflua și produc o tumefacție difuză roșie, caldă („pseudopanarițiul Osler") și pete hemoragice care apar pe palme și plante și care nu sînt dureroase (descrise de Janeway). Cînd sînt pe cale de dispariție, petețiile devin brune și se pot confunda cu efelidele. Aceste manifestări cutanate, considerate mai de mult embolice, sînt atribuite astăzi unor vasculite secundare depozitărilor de complexe imune în pereții vaselor periferice mici, cu excepția leziunilor Janeway, la care este acceptată și în prezent natura embolică (s-au obținut hemoculturi pozitive din ele).

La semnele bolii cardiace preexistente se pot adăuga noi sufluri, generate de vegetațiile valvulare apărute, sau de procesul ulcero-vegetant. Insuficiența cardiacă inexplicabilă la un copil cu o cardiopatie bine compensată pînă atunci, este uneori manifestarea de debut în endocardita infecțioasă (mai ales cînd se însoțește de VSH accelerată). Pericardita sau tamponada cardiacă rezultate din ruptura unui anevrism micotic complică rareori tabloul clinic al endocarditei la copil.

Sindromul clinic poate fi modificat iatrogen (tratamentul stării febrile cu antibiotice va duce la defervescența apoi la reapariția febrei ș.a.m.d.).

Apariția hipocratismului digital susține diagnosticul dacă pacientul nu are o cardiopatie cianogenă; în acest caz acest semn este practic patognomonic, dacă pot fi excluse: o boală hepatică și abcesul pulmonar.

Modificări biologice. Hemoleucograma arată pe lîngă creșterea importantă a numărului de hematii și hemoglobină, leucocitoză moderată cu granulații toxice. Viteza de sedimentare a hematiilor este accelerată, chiar în prezența insuficienței cardiace. La o treime din cazuri este prezentă proteinuria și hematuria, manifestare a embolizării renale. Testul Latex pozitiv și hipergamaglobulinemia cu inversarea raportului albumine/globuline sînt întîlnite într-o proporție semnificativă de cazuri.

Hemocultura este examenul fundamental, fără de care diagnosticul de endocardită infecțioasă rămîne întotdeauna incert. Repetarea lor de mai multe ori în aceeași zi (6—10 prelevări în 24 ore), folosind medii aerobe, anaerobe și pentru ciuperci (mediu Sabouraud), eventual după o oprire de

3—4 zile a tratamentului antibiotic (dacă starea copilului o permite), creşte şansele de identificare a germenului responsabil. Fiecare hemocultură trebuie să conţină cel puţin 1 ml sînge pentru fiecare 20 ml mediu de cultură (ideal, 10 ml sînge la 100 ml sau mai mult mediu de cultură), deoarece diluţia mare a antibioticelor conţinute în sînge, a anticorpilor şi a complementului nu împiedică creşterea germenului. Arterioculturile nu şi-au dovedit superioritatea, în schimb, culturile din măduvă sînt utile la copiii care au fost trataţi cu antibiotice. O cultură este declarată sterilă numai dacă după o urmărire de 3—4 săptămîni nu se dezvoltă germeni (ceea ce în unele statistici se întîmplă în 23% din cazuri — A. Nadas). După identificarea germenului, laboratorul de bacteriologie va trebui să precizeze concentraţia minimă bactericidă şi bacteriostatică a antibioticelor utile în stabilirea schemei terapeutice.

Se citează cazuri în care echocardiografia a putut pune în evidenţă vegetaţii mai mari de 3 mm diametru.

Diagnostic diferenţial. Cînd hemoculturile rămîn negative, se pot lua în discuţie şi alte diagnostice: colagenoză, reumatism poliarticular acut, sicklemie, limfoame, mixom cardiac, tuberculoză miliară.

Tratament. Baza tratamentului endocarditelor infecţioase o reprezintă antibioterapia, în aplicarea căreia vor fi respectate următoarele principii: a) administrarea precoce, bazată pe diagnostic sau pe raţiuni etiologice temeinice; b) utilizarea de antibiotice bactericide, administrate continuu, în perfuzie i.v., în doze ce permit obţinerea unor nivele sanguine superioare concentraţiei medii bactericide asupra germenilor cauzali.

Sînt şi unii autori ce recomandă un tratament intermitent cu doze crescute de antibiotice; astfel s-ar realiza „vîrfuri" înalte şi repetate de nivele sanguine, care ar asigura o mai bună pătrundere a antibioticelor la nivelul endocardului. Foarte adesea e necesar să recurgem la o asociere de medicamente antibacteriene:

— pînă la identificarea germenului şi testarea sensibilităţii la antibiotice, alegerea antibioticelor va fi dictată de etiologia cea mai probabilă. După unii cercetători (D. Basetti şi colab.) antibiograma nu e esenţială pentru germeni anaerobi, din cauza răspunsului lor fidel la antibioticele tradiţionale; de ex., clindamicina, cloramfenicolul, metronidazolul şi cefoxitina sînt active faţă de multe tulpini de *bacteroides*, celelalte betalactamine sînt active faţă de celelalte specii anaerobe,

— durata tratamentului va fi suficient de lungă pentru eradicarea totală a infecţiei endocardului sau a altor focare existente (4 săptămîni în endocardita produsă de germeni sensibili la antibiotice şi 6—8 săptămîni cînd germenul este rezistent).

Dispariţia febrei şi negativarea aparentă a hemoculturilor nu sînt criterii suficiente pentru suprimarea precoce a tratamentului antibacterian; germenii pot persista în aceste situaţii în leziunile endocardice într-o magmă de fibrină şi cercetările chirurgicale şi autoptice arată că se pot dezvolta în ciuda negativităţii hemoculturilor.

Criteriile pentru suprimarea tratamentului antibacterian sînt greu de stabilit; printre ele figurează: evoluţia unor manifestări clinice (febră, splenomegalie, manifestări cutanate etc.) sau normalizarea unor indici bioumorali (VSH, proteină C-reactivă, microhematuria),

— după izolarea germenului şi testarea sensibilităţii la antibiotice, se va corecta schema de tratament (asocieri de antibiotice, doze) astfel încît să se obţină în sînge niveluri antimicrobiene care să depăşească de cel puţin 8—32 ori valoarea CMI şi de cel puţin 6—8 ori valoarea CMB a antibioticelor respective faţă de germenul cauzal, controlîndu-se repetat eficienţa tratamentului (negativarea hemoculturilor, niveluri antimicrobiene în sînge). Este important să ştim cît de bactericid e serul prin determinarea diluţiei serului ce distruge germenul din hemocultură (titrul bactericid al serului): un titru 1/8 sau mai mare e considerat satisfăcător (J.I.E. Hoffman);

— după întreruperea tratamentului antibiotic, în primele 7 zile vor fi repetate hemoculturile;

— înlocuirea chirurgicală a valvei infectate poate fi uneori salvatoare (ex., în caz de deteriorare clinică sau de persistenţă a infecţiei).

Se suspectează deci diagnosticul de endocardită infecţioasă la orice copil cu boală de cord, la care febra persistă mai mult de 3—5 zile fără o cauză evidentă. Se va spitaliza copilul, dar se amînă cîteva zile introducerea antibioticelor, timp în care se prelevează hemoculturi repetate (începerea terapiei este o decizie „ireversibilă"). Dacă după 5—7 zile de aşteptare, tabloul clinic este sugestiv şi hemoculturile rămîn sterile, se decide începerea terapiei antibiotice intravenoase, chiar în lipsa diagnosticului bacteriologic. La unii pacienţi, tratamentul se poate începe după 24 ore de la internare (după prelevarea a 6—8 hemoculturi), şi anume:

— la bolnavii cu tablou clinic clasic;

— în cazurile grave, cu semne clinice suficiente pentru a face diagnosticul probabil,

— în cazurile în care diagnosticul clinic este probabil şi la care există în plus lezarea valvei aortice sau embolizări cerebrale sau pulmonare,

— în bolile prelungite (de 2—3 luni), tratate cu mai multe cure scurte, succesive de antibiotice (în aceste cazuri germenul poate să nu crească decît după 2—3 săptămîni şi poate necesita o altă săptămînă pentru identificarea prin subculturi).

Antibioterapia endocarditei produse de streptococ viridans. Penicilina este drogul de elecţie, dată fiind sensibilitatea obişnuită a acestui microorganism la antibiotice (concentraţie minimă bactericidă 0,1 u/ml). Asocierea cu alte antibiotice este justificată doar în rarele cazuri, documentate, de rezistenţă la penicilină (tabelele 3.40 şi 3.41) (vezi şi 3.11.1, 3.11.2 şi 3.11.3).

Antibioterapia endocarditei produse de enterococ. Enterococul este responsabil pentru producerea a 5—10% din cazurile de endocardită infecţioasă la adult şi în cazuri cu totul excepţionale la copil. Germenul este în mod obişnuit rezistent la penicilină, pentru inhibarea creşterii lui fiind necesare concentraţii ce depăşesc 1,5 u/ml, de multe ori chiar peste 25 u/ml. Tratamentul antibiotic asociază penicilina cu streptomicina sau gentamicina după schema preconizată în endocardita cu streptococ viridans rezistent la penicilină (tabelul 3.40.). Penicilina rupe peretele celular, permiţînd streptomicinei să ajungă la ribozomi, unde acţiunea lor (combinată) e letală. Cam 1/3 din enterococi sînt ribozomi-rezistenţi la streptomicină, dar nu şi la gentamicină (sau tobramicină), care pot înlocui streptomicina în aceste cazuri. Folosirea ampicilinei nu este avantajoasă, datorită numărului mare de tulpini rezistente la acest antibiotic, precum şi datorită rapidităţii de instalare a

rezistenței în cursul tratamentului. Penicilinele rezistente la penicilinază sau cefalosporinele nu sînt utile în tratamentul endocarditelor cu acest germen.

Antibioterapia endocarditei produse de stafilococ. În tratamentul endocarditei infecțioase cu această etiologie, trebuie pornit de la premisa că în

Tabelul 3.40

Tratamentul antibiotic al endocarditei cu streptococ viridans

C.M.B.	Antibiotice	Durata tratamentului
0,1 u/ml sau mai puțin	Penicilina: 6—10 mil. u/zi, i.v., în 6 administrări, la 4 ore	4 săptămîni
0,1—1 u/ml	Penicilina: 10 mil./u zi, i.v., în 6 administrări, la 4 ore	4 săptămîni
Mai mult de 1 u/ml	Penicilina: 20 mil. u/zi, i.v., în 6 administrări, la 4 ore + Streptomicina: 50 mg/kg/zi, i.m., 1 săptămînă, apoi 25 mg/kg/zi timp de 5 săptămîni sau Penicilina (ca mai sus) + Gentamicina: 5—6 mg/kg zi, i.v. sau i.m., în 3 administrări, la 8 ore	6 săptămîni 6 săptămîni

majoritatea cazurilor, germenul este coagulazopozitiv, deci rezistent la penicilină. Ca urmare, baza tratamentului antibiotic trebuie să-l reprezinte penicilinele penicilinazorezistente. Se preferă oxacilina, 200—300 mg/kg, i.v., în 6 administrări la 4 ore, eficace chiar și în cazurile în care germenul s-a dovedit rezistent la alte peniciline rezistente la penicilinază (meticilina). Cînd boala îmbracă un aspect fulminant, este importantă eradicarea rapidă a microor-

Tabelul 3.41

Tratamentul antibiotic al endocarditei cu stafilococ

Forma obișnuită de boală

Oxacilină, 200—300 mg/kg/zi, i.v. (la 4 ore), 6 săptămîni

Forma fulminantă a bolii

Oxacilină (ca mai sus), 6 săptămîni

+

Gentamicina, 5—7 mg/kg/zi, i.v. sau i.m. (la 8 ore), 3—7 zile

Endocardita produsă de stafilococ coagulazonegativ, penicilino-sensibil

Penicilina G, 20 mil. u/zi, i.v. (la 4 ore), 2 săptămîni apoi 1 mil. u de 2 ori pe zi, i.m., timp de 4—6 săptămîni (combinație de procain — și cristalin-penicilină)

ganismului din vegetații. Se folosește pentru aceasta asocierea cu gentamicina (5—7 mg/kg, în 3 administrări la 8 ore, i.v. sau i.m.), care s-a dovedit a avea efect sinergic asupra stafilococului cînd se folosesc posologii crescute de oxacilină. Tratamentul va fi continuat timp de 6 săptămîni, cel puțin 2 săptămîni după dispariția semnelor clinice de infecție. Dacă stafilococul este coagulazonegativ, tratamentul poate include penicilina, în funcție de testarea sensibilității *in vitro* (tabelul 3.40).

Antibioterapia endocarditei produse de fungi. Amfotericina B reprezintă drogul de elecție. Se începe cu 0,25 mg/kg în prima zi și se crește cu 0,25 mg/kg/zi pînă la doza totală de 1 mg/kg/zi. Complicațiile tratamentului (azotemia) limitează durata aplicării lui.

Antibioterapia endocarditei produse de alți germeni și a endocarditelor cu hemoculturi sterile. Antibioticele vor fi alese (singure sau în asociație) în funcție de sensibilitatea demonstrată *in vitro*. Dacă hemoculturile repetat efectuate nu dezvoltă germeni, va fi adoptată schema terapeutică aplicată endocarditelor produse de germeni rezistenți (penicilina 20 mil. u.i.v./zi + + streptomicină i.m., timp de 2 săptămîni, după care combinația de antibiotice se schimbă dacă culturile se pozitivează. D. Basetti și colab. recomandă asocierea penicilinei G în doze foarte mari cu un aminoglicozid (gentamicină sau tobramicină), cu adaosul unei peniciline izoxazolice (oxacilină, cloxacilină) sau cu asocierea unui aminoglicozid cu rifampicină. Dacă această terapie este ineficace după un interval rezonabil de timp, se recomandă orientarea spre o etiologie cu anaerobi sau cu micete.

Tratamentul antibiotic la bolnavii alergici la penicilină. Sensibilizarea la penicilină trebuie bine documentată prin argumente clinice și prin teste de laborator, dată fiind importanța acestui antibiotic în tratamentul endocarditelor infecțioase. Dacă sensibilizarea bolnavului la peniciline este sigură, există două posibilități terapeutice: *a*) utilizarea unui alt antibiotic (eritromicina, clindamicina, vancomicina, sau, cu multă priudență, cefalotina); b) desensibilizarea la penicilină, sub protecție de antihistaminice și corticoizi.

Măsuri terapeutice generale. Dieta va fi adecvată în calorii, proteine, vitamine și săruri minerale, iar echilibrul hidroelectrolitic va fi atent supravegheat (clinic și prin mijloace de laborator), în special la începutul tratamentului cînd sînt perfuzate cantități mari de lichide (aport oral dificil, antibiotice administrate în perfuzii).

Tratamentul tonicardiac și diureticele vor fi utilizate doar în prezența insuficienței cardiace congestive. Anticoagulantele și hormonii glucocorticoizi sînt formal contraindicați. *Repausul* la pat va fi păstrat atît timp cît sînt prezente semnele de infecție, iar limitarea ulterioară a activității fizice va fi recomandată doar cazurilor la care suprasolicitarea cardiacă poate predispune la embolism.

Complicații. *Emboliile* arteriale în plămîni, creier, splină, artere coronare, rinichi sînt frecvente. Emboliile în arterele mari sînt rare (cu excepția endocarditei fungice). Complicațiile neurologice sînt frecvente: ele rezultă din leziunile embolice, ruptura anevrismelor micotice, encefalopatia toxică.

Complicațiile renale cuprind glomerulita focală embolică sau glomerulonefrita acută sau cronică (produsă probabil prin boala complexelor imune). Hematuria și proteinuria sînt frecvente, uremia e rară.

Icterul e rar și apare aproape exclusiv în endocardita gonococică.

Tratamentul complicațiilor. *Anemia* se va trata cu masă eritrocitară pentru a menține hemoglobina la cel puțin 10 g% la pacienții cu boli fără cianoză și între 12 și 14g% la cazurile de endocardită infecțioasă survenită pe o cardiopatie cianogenă preexistentă. Persistența anemiei după primele 10 zile de tratament este un semn de prognostic nefavorabil. Complicațiile renale (sindrom nefrotic) răspund la tratament antiinfecțios sau, uneori, numai la corticoterapie (de durată cît mai scurtă).

Controlul tratamentului antibacterian se face prin recoltări de sînge la 3—4 zile. Evoluția se poate prevedea favorabilă dacă serul este bactericid în diluția 1/8 (preferabil 1/16 sau mai mult). Dacă nivelele bactericide se obțin doar la concentrații mari, antibioticul va fi crescut ca doză sau va fi schimbat.

Prognostic. Cu un tratament corect aplicat se obțin vindecări în 85% din cazurile de endocardită infecțioasă la copil. În aprecierea prognosticului bolii se va ține seama de următorii factori:

— agentul etiologic responsabil (endocarditele produse de streptococ viridans sînt mai accesibile tratamentului antibiotic decît cele produse de stafilococ auriu coagulazopozitiv, stafilococ alb sau de fungi);

— prognosticul este mai rezervat la bolnavii cu hemoculturi negative, poate din cauza întîrzierii instituirii tratamentului și a caracterului său neținut;

— vîrsta bolnavului (boala este mai gravă la vîrstele mici);

— gravitatea cardiopatiei pe care survine endocardita;

— instalarea în evoluția bolii a insuficienței cardiace, a complicațiilor embolice sau anevrismale;

— durata evoluției bolii pînă la inițierea tratamentului;

— starea nutrițională anterioară a bolnavului.

Cum multe infecții sînt diagnosticate tardiv sau sînt produse de germeni rezistenți la antibiotice, mortalitatea este socotită 25% (Julien I.E. Hoffman). Moartea se produce prin insuficiență cardiacă secundară perforației valvelor mitrale sau aortice, rupturile cordajelor tendinoase, infarctului miocardic prin embolie coronară etc.

Profilaxie. Bacteriemii tranzitorii sînt frecvent observate după intervenții stomatologice, sau după alte proceduri operatorii sau diagnostice. Riscul endocarditei infecțioase, deși există, este probabil redus, dar gravitatea bolii, complexitatea și durata tratamentului impun profilaxia la cazurile cu risc crescut (valvulopatii reumatismale, cardiopatii congenitale, endocardita în antecedente, proteze valvulare, intervenții pe cord, *shunt*-uri ventriculo-atriale, cateterisme prelungite). Scopul profilaxiei este de a elimina bacteriemia înainte ca microorganismele să se implanteze pe suprafața endocardului prealabil lezat, sau să distrugă aceste bacterii înaintea formării vegetațiilor.

Sînt recomandate următoarele măsuri: a) igienă dentară perfectă; b) măsuri riguroase de asepsie cu ocazia intervențiilor chirurgicale sau a procedurilor agresive de diagnostic; c) supravegherea și îndepărtarea la timp a cateterelor, valvelor și protezelor valvulare; d) profilaxie cu antibiotice.

Conduita profilaxiei cu antibiotice. 1) În intervențiile stomatologice însoțite de sîngerări, amigdalectomii, adenectomii, bronhoscopii, germenul cel mai probabil este streptococul viridans. Penicilina reprezintă drogul de

elecție în astfel de situații, administrată oral sau parenteral după următoarele scheme:

a) penicilina cristalină G, soluție apoasă, 30 000 u/kg, pînă la maximum 1 000 000 u (la adult), asociată cu procain penicilina G (600 000 u) i.m., administrate cu 30—60 min. înaintea intervenției respective, urmată de penicilina V (< 28 kg = 250 mg; > 28 kg = 500 mg pe cale orală, la interval de 6 ore × 8 doze);

b) penicilina pe cale orală (penicilina V): la copilul < 28 kg, 1 g cu 30—60 min înaintea intervenției, apoi 250 mg la 6 ore × 8 doze; la copilul > 28 kg doză dublă;

c) penicilina asociată cu streptomicina, după cum urmează: penicilina G 30 000 u/kg asociată cu procain-penicilina G (600 000 u), i.m. administrate cu 30—60 min. înainte de intervenție, urmată de penicilina V (250—500 mg), p.o., la interval de 6 ore × 8 doze, iar streptomicina, 20—50 mg/kg/zi (max. 1 g), repartizată la 12 ore, i.m. (prima doză cu 30—60 min. înainte de intervenție, apoi la 12 ore 1—2 zile).

2. În intervențiile chirurgicale, sau în explorările instrumentale ale tractului genito-urinar sau gastrointestinal, la care germenul cel mai probabil este enterococul, profilaxia se face cu:

a) penicilina G soluție apoasă (30 000 u/kg/zi, pînă la maximum 2 000 000 u/zi), sau ampicilină (50 mg/kg/zi, pînă la maximum 1 g/zi, administrată i.m. sau i.v., repartizată în 4 prize, la 6 ore, asociată cu streptomicina, 20—50 mg/kg/zi sau gentamicină, 4—7 mg/kg/zi, administrate i.m. în 3 prize la 8 ore, timp de 2—3 zile, prima doză administrîndu-se cu o oră înainte de intervenție.

3. În intervențiile cardio-vasculare, germenul cel mai frecvent este stafilococul coagulazo-pozitiv sau negativ și într-o măsură mai mică, streptococul, germenii gram negativi și fungii. Alegerea antibioticelor va trebui să țină seama de sensibilitățile dovedite în fiecare serviciu, sau de documentarea riguroasă a sensibilității germenului în cauză. Sînt preferate penicilinele penicilinazo-rezistente sau cefalosporinele, administrate cu puțin timp înainte de operație și continuate cel puțin 3—5 zile postoperator.

4. La bolnavii alergici la penicilină, profilaxia se face cu vancomicină 20 mg/kg/zi (maximum 1 g/zi), în perfuzie lentă, cu 30—60 min. înainte de intervenție, sau cu eritromicină, 40 mg/kg/zi, în 4 prize, la 6 ore interval, timp de 3 zile.

5. Examinarea și evaluarea preoperatorie atentă a stării dentiției, amigdalelor și vegetațiilor adenoide și efectuarea intervențiilor necesare cu cîteva săptămîni înainte de intervenția chirurgicală pe cord contribuie la diminuarea riscului de endocardită infecțioasă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. DUMINICĂ AL., BOCÎRNEA C. — Medicamente românești în tratamentul bolilor infecțioase, Ed. Medicală, București, 1981.

2. HAYWARD G. W. — Infective Endocarditis: A Changing Disease *Br. Med. J.*, 1973, 2, 706, 764—768.

3. JAN Y., LOTH P. — Endocardite bactérienne de l'enfant sur cardiopathies congénitales. Aspects cliniques et évolutifs. À propos de 22 observations, *Arch. Franc. Ped.*, 1974, 31, 953—964.

4. NUȚĂ M., NICOLAESCU V. — Endocarditele infecțioase, Ed. Medicală, București, 1981

5. SOKOLOW M., ILROY Mc M. — Infective endocartidis in Clinical Cardiology, Lange Medical Publications, Los Altos California, 1979.
6. ZAKREWSKY T., KEITH J. D. — Bacterial endocarditis in infants and children, *J. Pediatr.*, 1975, 67, 1 179—1 186.
7. BLUMENTHAL S. — Infective endocarditis in Heart disease in Infants, Children and Adolescents, Williams L., Wilkins, Baltimore, 1977.
8. BASSETTI D., CAMPELLI A., FABBRI A., GIACHINO R., MARAZZI M. G., NAVONE C. — Le endocardite batteriche nell' infanzia, *Clin. Ped.*, 1982, 34, p. 1—15.
9. HOFFMAN JULIEN I. E. — Diseases of endocardium, Pediatrics, 17th edition — A. M. Rudolph, 1982.

3.6. BOLILE MIOCARDULUI

MIRCEA STAMATE, MIRCEA MAIORESCU

Miocardopatiile înglobează afecțiuni funcționale sau organice ale miocardului, izolate sau integrate în cadrul unor boli sistemice, cu evoluție acută, subacută sau cronică, însoțite uneori și de participare endo- și/sau pericardică. Trăsătura lor comună o constituie alterarea funcției contractile miocardice.

Deși cauzele și mecanismele capabile să producă leziuni și tulburări funcționale miocardice sînt numeroase și adeseori necunoscute, manifestările clinice și paraclinice ale miocardopatiilor sînt relativ stereotipe și exprimă tulburarea funcțională a miocardului contractil și a celui specific excito-conductor: insuficiență cardiacă, îngroșarea pereților ventriculari și dilatarea cavităților, tulburări ale ritmului cardiac, modificări electrocardiografice ale depolarizării și mai ales ale repolarizării ventriculare etc. Redusă este și specificitatea modificărilor histopatologice constatate în aceste afecțiuni. Ca atare, în lipsa unor criterii unitare, *sistematizarea și clasificarea miocardopatiilor* este dificilă.

În etapa cunoștințelor actuale folosind drept criteriu de clasificare cauza dovedită sau foarte probabilă a afectării miocardice, se descriu următoarele două forme de miocardopatii:

— *miocardopatii idiopatice*, definite ca un grup de boli care afectează în mod exclusiv sau predominant mușchiul cardiac, fără o cauză evidentă cardiacă sau generală;

— *miocardopatii secundare*, în care sînt incluse afecțiunile izolate sau predominante ale miocardului, asemănătoare clinic miocardopatiilor idiopatice, dar care au o etiologie evidentă sau foarte probabilă, legate obișnuit de un proces patologic general al organismului.

Privind miocardopatiile din punct de vedere morfologic și funcțional, indiferent de etiologia lor, sînt de reținut următoarele tipuri:

— forma hipertrofică (obstructivă sau nu), caracterizată prin îngroșarea pereților ventriculari,

— forma congestivă, caracterizată prin mărirea importantă a volumului cardiac și scăderea contractilității,

— forma restrictivă (cunoscută și sub denumirea de constrictivă sau obliterativă), caracterizată prin indurarea peretelui ventricular, hipertrofie miocardică și obliterarea parțială a cavității ventriculare.

Deoarece verificarea histopatologică nu poate fi făcută decît într-un număr mai mic de cazuri, *incidența* reală a miocardopatiilor este greu de apreciat. Se constată însă în ultimii ani o creștere netă a cazurilor clinice și anatomopatologice, datorată pe de o parte creșterii cauzelor capabile să afecteze miocardul, iar pe de altă parte progreselor de diagnostic.

Tabelul 3.42

Clasificarea bolilor miocardului

1. *Miocardopatii idiopatice* (primitive)
   a. Miocardopatia congestivă (cardiomegalică)
   b. Miocardopatia hipertrofică obstructivă sau neobstructivă
   c. Miocardopatia restrictivă
2. *Miocardopatii secundare*
   a. Miocardite acute și subacute
      — infecțioase; — virale (mai frecvent determinate de virusul Coxsackie, Echo, virusul poliomielitic),
      — micotice (histoplasma, Candida)
      — toxoplasma
      — parazitare (schistosomiaza, trichinoza, tripanosoma),
      — ricketsiale (febră Q, tifos exantematic),
      — bacteriene (pneumococ, bacil difteric)
      — miocardita reumatismală
   b. Miocardopatii toxice determinate de medicamente; digitalice corticosteroizi, antracicline, emetină, hidralazină, fenotiazine, fenitoina, procainamida, antidepresive triciclice, (amitriptilina, imipramina);
   c. Miocardopatii asociate cu boli metabolice specifice; tireotoxicoză, mixedem, acromegalie, deficiențe nutriționale, (beri-beri, kwashiorkor);
   d. Miocardopatii asociate cu boli cronice;
      — boli ale țesutului conjunctiv; lupus eritematos diseminat, sclerodermie, artrită reumatoidă, poliarterită nodoasă;
      — sarcoidoză;
      — hemocromatoză;
      — amiloidoză;
      — boli neuromusculare; ataxia Friedreich, distrofia musculară progresivă.

Examenul morfopatologic al miocardopatiilor conduce doar în rare cazuri la identificarea unor leziuni specifice (amiloidoză, hemocromatoză, boala Pompe). În majoritatea cazurilor, modificările histopatologice sînt nespecifice: fibroză interstițială și subendocardică, hipertrofie celulară și semne de suferință celulară. Aceste asemănări morfologice sînt consecința probabilă a mecanismelor patogenice comune, dar insuficient cunoscute. Ca atare, biopsia endomiocardică în care se puneau mari speranțe în anii trecuți, nu are decît un interes diagnostic limitat, preferîndu-se astăzi metode de investigație mai puțin agresive.

În documentarea morfologică și funcțională a miocardopatiilor, un rol esențial îl joacă echocardiografia. Informațiile obținute prin această metodă de investigație sînt de o calitate cel puțin egală, dacă nu chiar superioară explorărilor endocavitare ale ventriculului stîng. Analiza unidimensională (modul T.M.) permite măsurarea precisă a dimensiunilor ventriculare și a timpilor sistolici. Poate fi apreciată astfel prin indici cantitativi forma și funcția miocardică, în funcție de care se descriu miocardopatii caracterizate în principal prin pierderea contractilității, cu supraîncărcare sistolică sau cu supraîncărcare diastolică ventriculară stîngă.

Echocardiografia bidimensională aduce date suplimentare asupra morfologiei și aspectului contracției ventriculare, rezultate din aprecierea aspectului ventriculului stîng în sistolă și în diastolă, a grosimii pereților ventriculari și a septului. În funcție de aceste date se poate judeca dacă hiper- sau hipokinezia miocardică este globală sau localizată la un segment ventricular (apical sau parietal), dacă există o zonă de contracție paradoxală (diskinezie), dacă grosimea pereților ventriculari este normală, crescută sau scăzută, sau dacă raportul de grosime parietală în sistolă este crescut (hiperkinezie) sau scăzut (hipokinezie). Aceste anomalii funcționale și morfologice atestă diagnosticul de miocardopatie și constituie în același timp și o primă orientare pentru încadrarea etiologică. Detalierea acestor modificări va fi făcută pentru fiecare tip de miocardopatie.

3.6.1. MIOCARDIOPATII HIPERTROFICE

3.6.1.1. MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICĂ OBSTRUCTIVĂ PRIMITIVĂ

Cunoscută și sub denumirea de stenoză subaortică hipertrofică idiopatică, se caracterizează anatomic prin hipertrofia difuză a ventriculului stîng, cu precădere a porțiunii superioare a septului interventricular, iar funcțional prin obstrucția fluxului de ejecție în a doua parte a sistolei (stenoză aortică) și un grad de insuficiență mitrală (fig. 3.203). Această hipertrofie poate interesa și ventriculul drept pe care-l deformează și stenozează într-un mod asemănător cu ventriculul stîng, însă într-un grad mai mic. Fără să fie patognomonice, leziunile histologice sînt particulare și constau în hipertrofie și dezorganizare marcată a fibrelor musculare care capătă o dispoziție turbionară în locul celei lineare. Aceste leziuni predomină la nivelul septului interventricular, dar pot difuza și în restul pereților ventriculari.

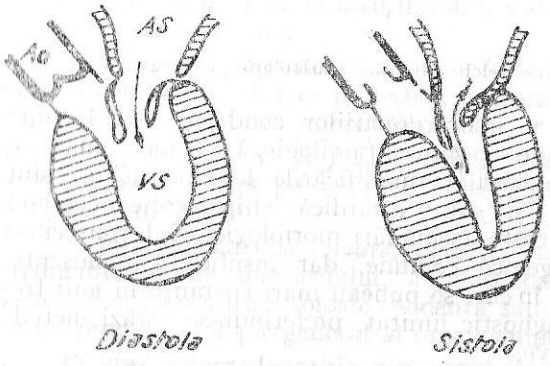


Fig. 3.203. — Mecanismul de producere a obstrucției subaortice și a insuficienței mitrale în miocardopatia hipertrofică obstructivă idiopatică. Foița mitrală anterioară este aproape lipită spre sfîrșitul sistolei de septul interventricular, ceea ce produce obstrucție în calea curentului de ejecție și reflux mitral.

Afecțiunea are uneori caracter familial (în 1/3 din cazuri), alteori apare în asociație cu alte cardiopatii congenitale (coarctație de aortă, defect septal ventricular, persistența canalului arterial), sau cu ataxia Friedreich, cu sindromul Leopard, cu sindromul Noonan, sau cu maladia Refsum.

Manifestări clinice. Miocardopatia hipertrofică obstructivă este o afecțiune caracteristică copilului mare și adultului tînăr, dar cazuri rare au fost descrise și la vîrstele mici, la sugar și chiar la nou-născut. Descoperirea ei este uneori urmarea unui examen clinic întîmplător, alteori impus de pre-

zența unor simptome funcționale nespecifice (dureri toracice, dispnee, palpitații, sincope după efort). Moartea subită este o eventualitate observată chiar și la cazurile bine tratate.

Examenul obiectiv evidențiază prezența unui suflu mezo-telesistolic, de intensitate variată, situat parasternal stîng în spațiile II—IV, uneori apical.

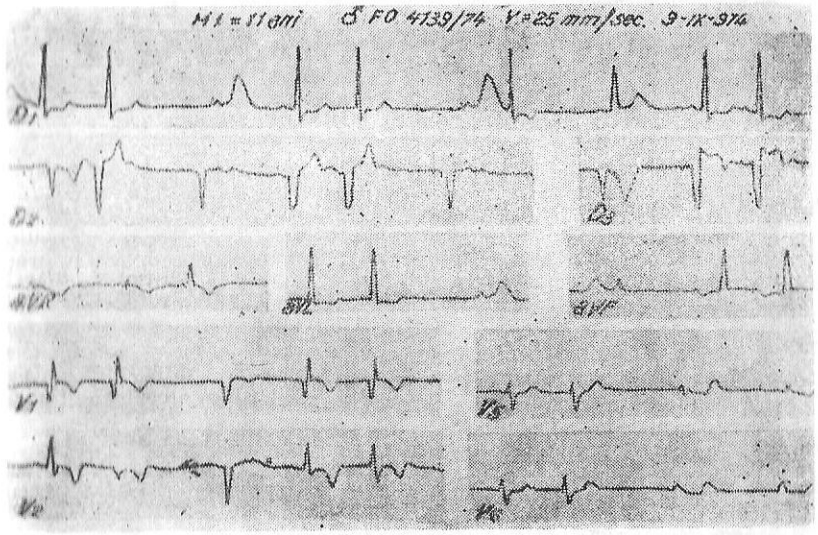


Fig. 3.204. — Miocardopatie primitivă hipertrofică obstructivă. ECG unui copil de 11 ani. Aritmie extrasistolică atrială și ventriculară cu frecvente extrasistole ventriculare polifocale și polimorfe. Semne de suprasolicitare biventriculară, unde Q adînci în precordialele drepte.

Suflul diminuă după administrarea de agenți presori (metoxamina) și se accentuează după droguri inotrope, care cresc presiunea intraventriculară (izoproterenol). Este frecvent perceput zgomotul IV, galopul atrial și mai rar, un zgomot III protodiastolic.

Examenul radiologic constată creșterea de volum a cordului prin hipertrofie ventriculară stîngă cu profil aortic normal sau chiar micșorat (lipsa ectaziei poststenotice din stenoza aortică valvulară).

Electrocardiograma este constant perturbată de anomalii cu valoare fundamentală în diagnostic. Se evidențiază semne de hipertrofie ventriculară stîngă, semne mai mult sau mai puțin importante de hipertrofie atrială și tulburări de conducere intraventriculară. Semnificativă pentru diagnostic este prezența undelor Q adînci în derivațiile precordiale stîngi și posterioare care traduc electric hipertrofia septală și tulburările de repolarizare ventriculară (fig. 3.204). Tulburările de ritm sînt frecvente, îmbrăcînd aspectul de fibrilație atrială, *flutter*, tahicardie paroxistică supraventriculară, tahicardie ventriculară. Este posibil ca aceste tulburări de ritm paroxistice să reprezinte cauza cea mai frecventă pentru morțile subite în această afecțiune.

Carotidograma are o morfologie caracteristică: ascensiune rapidă a porțiunii inițiale, curbă cu vîrf bifid sau curbă cu vîrf ascuțit și pantă descendentă rapidă (fig. 3.205).

Echocardiografia uni- sau bidimensională aduce date esențiale pentru autentificarea diagnosticului, estimarea gravității și formei în cauză. Diagnosticul de miocardopatie hipertrofică obstructivă este afirmat în fața următoarelor constatări echocardiografice: a) hipertrofie septală considerabilă

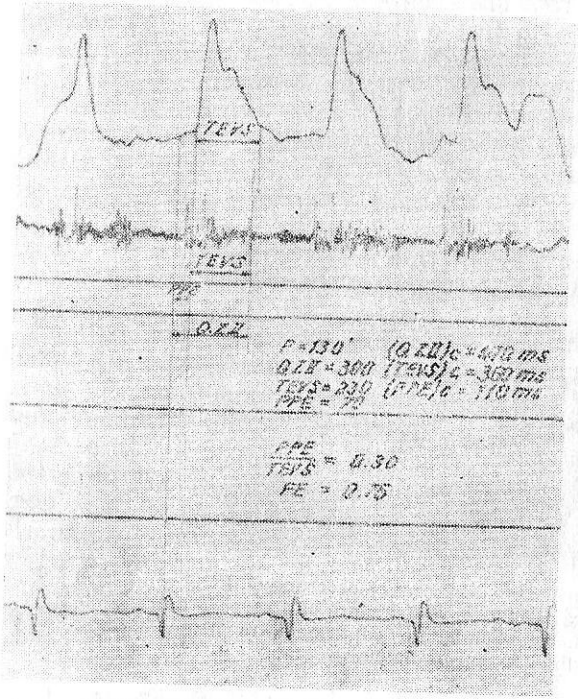


Fig. 3.205. — Miocardopatie primitivă hipertrofică obstructivă. Carotidograma (unui copil de 1 an și 2 luni) de tip I cu vîrf bifid pre- și telesistolic, cu depresiune mezosistolică. Fonocardiografie: suflu mezosistolic ejecțional rombic, cu sediu la focarul aortic.

cu raport sept/perete posterior > 1,3; b) mișcare anterioară a valvei mari mitrale în timpul sistolei și contact anormal al acestei valve cu septul în timpul diastolei; c) închidere mezosistolică a valvei aortice (fig. 3.206).

Prezența acestor modificări permite certificarea diagnosticului în majoritatea cazurilor și face inutilă explorarea endocavitară.

Explorările endocavitare devin necesare în cazurile în care există rezerve asupra diagnosticului stabilit cu mijloacele anterior menționate, sau cînd se pune problema tratamentului chirurgical. În astfel de cazuri, cateterismul cardiac constată pe de o parte existența unui gradient de presiune intraventriculară mai mult sau mai puțin important, crescut de izoproterenol și simpaticomimetice și diminuat de betablocante, iar pe de altă parte egalizarea presiunilor sistolice deasupra și dedesubtul orificiului sigmoidian (diferențiind-o astfel de stenoza aortică valvulară). Angiografia selectivă stîngă arată deformarea marcată a cavității ventriculare și insuficiență mitrală.

Evoluția spontană este de obicei gravă, dar de durată imprevizibilă. Formele cu debut precoce au în mod obișnuit o evoluție rapid nefavorabilă. În celelalte cazuri, dispneea, durerile anginoase, sincopele, tulburările de ritm cardiac, apar la o vîrstă mai avansată, de obicei în perioada de adult. Moartea subită este posibilă chiar în formele bine tolerate.

Tratamentul urmărește creșterea complianței diastolice (ameliorarea umplerii ventriculare) și diminuarea (înlăturarea) obstacolului din calea fluxului de ejecție. Se folosesc în acest scop doze mari de betablocante (propranolol 4—8 mg/kg/24 ore, repartizat în 3 administrări). Acest tratament

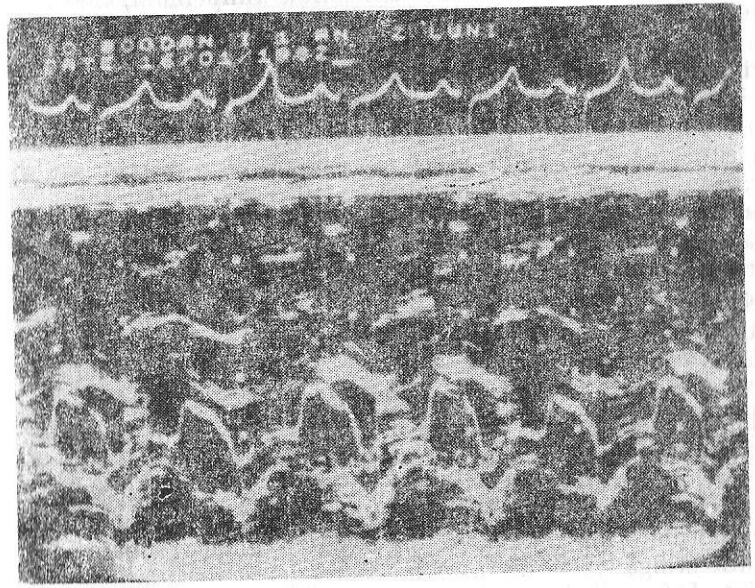


Fig. 3.206. — Miocardopatie primitivă obstructivă la un copil de 1 an 2 luni. Echografie în modul M. Hipertrofia septului interventricular; mișcare sistolică anterioară a valvei mitrale.

ameliorează confortul funcțional, scade gradientul de presiune intraventricular, dar nu influențează nici hipertrofia septală nici riscul de apariție a tulburărilor de ritm. Mai recent s-a propus utilizarea inhibitorilor de calciu, (verapamil 2—4 mg/kg/24 ore), cu acțiune echivalentă betablocantelor asupra gradientului de presiune intraventricular dar active și asupra tulburărilor de ritm cardiac. Deși formal contraindicate, digitalicele pot fi folosite cu multă prudență pentru tratamentul insuficienței cardiace, atunci cînd acesta apare. Dacă tratamentul medical este ineficace, îndeosebi în formele puternic obstructive și fără insuficiență mitrală, se încearcă miotomia ventriculară Bigelow sau miectomia propusă de Morrow. Mortalitatea operatorie este, după diferite statistici, de 10—15%. Intervenția chirurgicală ameliorează confortul funcțional, face să regreseze insuficiența cardiacă, dar riscul de moarte subită se menține.

3.6.1.2. MIOCARDOPATII HIPERTROFICE PRIMITIVE NEOBSTRUCTIVE

Sînt grupate în acest cadru nosologic afectările miocardice caracterizate prin hipertrofia pereților ventriculari, cu precădere la nivelul septului, dar fără baraj sistolic la ejecția ventriculară, în care studiul etiologic nu găsește o cauză certă.

Caracterul familial este notat cu o frecvență similară miocardopatiei obstructive, ca și coexistența în aceeași familie a formelor obstructive și neobstructive, sau în asociere cu facomatoze, cu sindroame malformative complexe (sindrom Turner, sindrom Noonan), cu surditate.

Manifestări clinice. Toleranța este mult timp bună, descoperirea fiind de multe ori întîmplătoare, în urma unui examen clinic sau radiologic. Mai devreme sau mai tîrziu apar însă aceleași manifestări funcționale ca și în forma obstructivă: dispnee, dureri toracice, palpitații, iar după o perioadă de evoluție și insuficiență cardiacă congestivă.

Auscultația cordului poate fi normală, dar de cele mai multe ori evidențiază ritm de galop, suflu proto-mezosistolic rerosternal sau holosistolic apexo-axilar.

Radiografia cardiopulmonară arată mult timp o siluetă cardiacă normală, dar după o perioadă de evoluție apare cardiomegalia, concomitent sau înaintea instalării insuficienței cardiace.

Electrocardiograma este constant perturbată, suprasolicitarea ventriculară stîngă sau biventriculară, suprasolicitarea atrială, tulburările de conducere atrio-ventriculare sau intraventriculare, tulburările de ritm, fiind modificările cel mai frecvent constatate.

Echocardiografia este examenul de elecție pentru diagnostic. Modificarea caracteristică o constituie îngroșarea septului interventricular, de mai mică importanță ca în forma obstructivă, fără mișcare sistolică anterioară a valvei mitrale anterioare sau închidere mezosistolică a sigmoidelor aortice. Mișcările septului sînt reduse, în special în regiunea subaortică; cavitatea ventriculară stîngă este dilatată, iar peretele ventricular este normal sau hipertrofiat. Informațiile furnizate de echocardiografie permit în mod obișnuit renunțarea la investigațiile endocavitare.

Evoluția miocardopatiei hipertrofice neobstructive este imprevizibilă. Unele cazuri evoluează către forma obstructivă, altele către stabilizare, iar altele către insuficiență cardiacă congestivă ireductibilă. Ca atare și **tratamentul** este greu de codificat. Deși tratamentul cu betablocante nu pare a influența hipertrofia septală, poate fi încercat în formele cu manifestări funcționale sau care evoluează către miocardopatie obstructivă. Apariția insuficienței cardiace impune inițierea tratamentului tonicardiac, care nu influențează însă în mare măsură evoluția nefavorabilă.

3.6.2. MIOCARDOPATIA CONGESTIVĂ

Se caracterizează din punct de vedere anatomic prin dilatația importantă a cavităților cardiace, cu pereți ventriculari subțiați, normali sau chiar cu moderată hipertofie, cu fibroză miocardică invadantă care debutează subendocardic. Tulburările hemodinamice sînt determinate de scăderea marcată a contractilității miocardice consecutiv alterărilor severe ale elementului contractil. Acest cadru anatomo-funcțional corespunde clinic tabloului de insuficiență cardiacă congestivă cu evoluție ireductibilă.

Afecțiunea are uneori caracter familial, alteori survine în asociație cu unele cardiopatii congenitale, cu facomatoze sau cu sindroame malformative complexe, iar în aceeași familie pot fi notate cazuri de miocardopatii obstructive sau neobstructive.

Manifestări clinice. Primele semne clinice apar de obicei precoce, în perioada de sugar sau de copil mic. Semnele funcționale sînt nespecifice: dureri toracice, dispnee de efort pînă la ortopnee, sincope. Obiectiv se constată: paloare, cianoză, matitate cardiacă mult mărită, ritm de galop, sufluri sistolice funcționale de insuficiență mitrală și/sau tricuspidiană, semne de insuficiență cardiacă globală în raport cu gradul decompensării. De cele mai multe ori însă miocardopatia este suspectată în prezența unei cardiomegalii descoperite radiologic cu ocazia unui examen sistematic, sau dacă în familia respectivă mai sînt alte cazuri de miocardopatii primitive.

Examenul radiologic evidențiază dilatația importantă a umbrei cardiace și alterarea cineticii cardiace.

Electrocardiografie se constată hiperdeviație axială stîngă, suprasolicitare ventriculară stîngă sau biventriculară, tulburări de ritm cardiac și/sau tulburări de conducere atrio-ventriculară sau intraventriculară.

Cateterismul cardiac arată creșterea presiunilor telediastolice iar angiocardiografia, necaracteristică, confirmă tulburările de cinetică ventriculară, cu reziduu postsistolic important.

Echocardiografia furnizează rezultate similare, ceea ce permite renunțarea la mijloacele invazive de diagnostic.

Evoluția bolii este invariabil nefavorabilă, decesul survenind prin insuficiență cardiacă ireductibilă sau prin tulburări de ritm cardiac (tahicardie ventriculară) în primii 3—5 ani după descoperirea cardiomegaliei și a modificărilor electrocardiografice. Moartea subită nu este o eventualitate foarte rară de încheiere a evoluției în această afecțiune.

Tratamentul, simptomatic în esență, urmărește încetinirea ritmului de evoluție a insuficienței cardiace.

3.6.3. MIOCARDOPATII RESTRICTIVE

Sînt numite miocardopatii restrictive afecțiunile miocardului caracterizate anatomic prin indurarea și hipertrofierea marcată a peretelui ventricular (cu precădere stîng), asociată cu fibrozarea concomitentă endocardică, iar hemodinamic prin scăderea contractilității și complianței ventriculare. Înglobează fibroelastoza și fibroza endomiocardică.

3.6.3.1. FIBROELASTOZA ENDOMIOCARDICĂ PRIMITIVĂ

În mod normal endocardul nu are aceeași grosime în toate cavitățile cardiace, fiind mai gros în ventriculi și îndeosebi pe traiectul de ejecție. În anumite circumstanțe se constată însă o îngroșare importantă a acestei foițe care capătă un aspect alb sidefiu, porțelanos, asemănător aortei. Pentru această situație patologică rezultată din hipertrofia și hiperplazia fibrelor elastice endocardice, Weinberg și Himmelfarb au introdus în 1943 denumirea de fibroelastoză endomiocardică. Îngroșarea endocardică este uneori observată în contextul unor cardiopatii structurale (congenitale sau dobîndite), în cadrul unor afecțiuni generale (hemopatii maligne, boala Hurler, boala Pompe), sau este constatată izolat, în afara oricărei anomalii structurale cardiace sau extracardiace. Pornind de la aceste date, Andersen și Kelly clasifică fibroelastoza în forme secundare și forme primare. În cele ce urmează, referirile vor fi făcute cu precădere la forma primară de fibroelastoză.

Incidența fibroelastozei endomiocardice primitive este diferit apreciată. Raportată la numărul de nașteri, reprezintă 1 caz la 5—6 000, raportată la numărul de internări într-un serviciu de pediatrie neprofilat pe probleme de cardiologie, reprezintă 1,5‰. În intrevalul 1970—1982, au fost internați în I.O.M.C., clinica de pediatrie „Emilia Irsa" un număr de 42 de cazuri de fibroelastoză endomiocardică primitivă, la un număr total de 81.181 internări (0,49‰).

În decursul anilor, în toată lumea se constată o scădere lentă a incidenței fibroelastozei endomiocardice primitive, în legătură probabil cu ameliorarea condițiilor socioeconomice.

Etiopatogenie. Ipoteza patogenică acceptată astăzi de majoritatea autorilor presupune că fibroelastoza (atît forma primitivă cît și cea secundară) reprezintă o intensificare și extindere a îngroșărilor endocardice focale normale. Îngroșarea endocardică, atît cea focală, cît și cea extensivă sînt consecința unor stimuli mecanici cum sînt efectul de jet produs de impactul unei coloane de sînge asupra endocardului, scăderea presiunilor exercitate asupra suprafeței endocardice produse de modificările velocității sîngelui, creșterea presiunilor exercitate asupra pereților cardiaci rezultate din creșterea presiunilor intraluminale sau prin dilatarea cavităților. Pledează în sensul celor menționate și conținutul fibroelastic bogat din structurile supuse în mod normal unor presiuni crescute (atriu stîng, aorta, artera pulmonară). Ventriculul stîng, deși supus unor presiuni crescute, nu-și dezvoltă exagerat țesutul elastic endocardic în situații normale deoarece tensiunea este preluată de miocardul subiacent, bine reprezentat. În producerea fibroelastozei endomiocardice primare, pe lîngă factorii mecanici menționați intervine, cu mare probabilitate, și o reacție inflamatoare a miocardului ventricular. Ipoteza după care fibroelastoza endomiocardică primară este sechela unei miocardite (probabil virală) produsă în cursul vieții intrauterine sau precoce după naștere, își găsește în ultimii 15 ani un număr crescut de susținători. Pledează în acest sens: manifestările clinice și electrocardiografice asemănătoare miocarditei cronice, leziunile de miocardită sau de fibroză miocardică constatate în unele cazuri de fibroelastoză, modelele ocazional observate la animal (*round heart disease* la curcan) cu evidente manifestări clinice și anatomopatologice de fibroelastoză, cu elemente de tranziție de la miocardită către fibroelastoză și în care s-au găsit particule virale prin microscopie electronică. Miocardita produsă intrauterin sau precoce după naștere determină dilatare cardiacă, insuficiență mitrală relativă, creșterea presiunilor exercitate asupra pereților cardiaci și, în final, îngroșarea endocardică.

Etiologia virală este cea mai probabilă, iar dintre virusuri rolul major pare a fi jucat de virusul Coxsackie, virusul urlian și, în mai mică măsură, de alte paramixovirusuri. Susțin această ipoteză următoarele argumente:

a) majoritatea miocarditelor au etiologie virală, virusul cel mai ineriminat fiind Coxsackie;

b) corelarea incidenței maxime a fibroelastozei endomiocardice primare cu epidemiile generate de virusul Coxsackie B în anumite zone geografice;

c) izolarea virusului Coxsackie din miocardul unor bolnavi cu fibroelastoză endomiocardică primară;

d) susceptibilitatea crescută a țesutului embrionar cardiac la agresiunea virală;

e) producerea exprimentală a fibroelastozei endomiocardice primare la animal prin inocularea a diferite virusuri.

Incidența familială crescută notată pentru unele dintre cazurile de fibroelastoză endomiocardică primitivă sugerează posibilitatea unei transmiteri multifactoriale sau autosomal recesive în această afecțiune.

Anatomie patologică. Boala îmbracă în mod obișnuit (3/4 din cazuri) aspectul de *fibroelastoză endomiocardică ventriculară stîngă, formă dilatată*, care va fi aleasă ca prototip pentru descriere. În această formă anatomică, inima este globuloasă, cu vîrful format exclusiv din ventriculul stîng hipertrofiat și dilatat. Cavitatea ventriculară stîngă este sferică, septul interventricular bombează în interiorul ventriculului drept, a cărui cavitate apare ca o simplă fantă în unele cazuri. Terminal se poate produce dilatarea ventriculară și atrială dreaptă. Endocardul parietal al ventriculului stîng este opac, lăptos, sidefiu porțelanos, „aortizat", suferind o îngroșare de pînă la 10 — 15 ori normalul (care este de 30—50 μ), uneori și mai mult. Îngroșarea endocardului este difuză, dar tinde să domine în zona fluxului de ieșire. Mușchii papilari sînt incorporați în procesul de fibroelastoză, au baza turtită, par hipoplazici și cu origine sus situată pe peretele ventricular. Corzile tendinoase sînt îngroșate și scurtate, iar la cazurile cu evoluție mai lungă, prin extensia procesului fibroelastic, este afectat și aparatul valvular mitral și/sau aortic. Frecvent atriul stîng este dilatat, cu pereții și endocardul îngroșați.

În 25—30% din cazuri, îngroșarea endocardului afectează ventriculul drept, iar în 10% din cazuri, exclusiv atriul drept.

Histologic, endocardul este îngroșat (depășind 60 μ la nivelul ventriculilor și 400 μ la nivelul atriului stîng) și modificat în structura lui. Modificarea esențială a structurii endocardului constă în creșterea importantă a numărului fibrelor elastice, dispuse lamelar, cu ondulații largi, dense, paralele cu endoteliul, separate prin benzi de colagen (fig. 3.207). La nivelul valvelor lezate, endocardul prezintă aceleași modificări, dominînd fibroza. Din endocardul îngroșat pornesc benzi de țesut fibroelastic în miocardul subiacent care strică arhitectura normală a mușchiului cardiac. Miocardul este hipertrofiat, cu modificări inflamatorii într-o proporție mare de cazuri și mai rar cu necroze sau calcificări.

Manifestări clinice. Debutul simptomelor este în general precoce, în primele 10 luni de viață în 80% din cazuri, cu o concentrare maximă între 1 și 6 luni (Hastreiter A.R.). În 12% din cazuri, după același autor, simptomele sînt prezente de la naștere, iar în 18% din cazuri, debutul se situează după vîrsta de 1 an. În cazuri rare, boala poate debuta la vîrsta copilului mare și chiar la adult.

Semnele clinice traduc de la debut decompensarea cardiacă rapid instalată (dispnee cu tahipnee, tiraj intercostal și subcostal, *wheezing* expirator și mai rar raluri umede la bazele plămînilor), precipitată frecvent de o infecție acută respiratorie. Majoritatea copiilor frapează prin paloare marcată și transpirații profunze. Cianoza este tardivă. Dintre celelalte semne clinice sînt de menționat: tuse uscată, iritabilitate sau somnolență, anorexie, vărsături, uneori diaree. Majoritatea copiilor sînt hipotrofici. Hipertermia este uneori întîlnită la internare sau terminal. Durerile abdominale cu caracter

colicativ, întîlnite mai ales la copiii mari, sugerează elementul anginos și se însoțesc de paloare, iritabilitate, transpirații profunze. La vîrstele mici (nou-născut și sugar în primele luni), debutul este fulminant, dominat de detresă cardiorespiratorie, șoc cardiogen sau moarte subită.



Fig. 3.207. — Fibroelastoză endomiocardică. Sugar de 6 luni. Examen histologic miocardic ventricular stîng. Ob. 10 x, col. HE. Îngroșare endocardică importantă cu accentuată hiperplazie a fibrelor de colagen și a fibrelor elastice, dispuse în benzi ondulante, omogene în toată grosimea endocardului.

Examenul obiectiv pune în evidență bombarea regiunii precordiale, deplasarea șocului apexian în spațiul V—VI intercostal stîng pe linia axilară anterioară. Tahicardia este constant observată. Zgomotele cardiace sînt uneori asurzite, alteori se percepe galop. Suflurile (la vîrf sau la extremitatea superioară stîngă a sternului) sînt incostante. Turgescența jugularelor este greu de recunoscut la vîrstele mici, dar devine evidentă la copiii mai mari. Hepatomegalia este constantă. Edemele sînt prezente în 1/4 din cazuri. Ascita, hidrotoraxul și hidropericardul sînt rar observate. Pulsul periferic este de obicei de amplitudine normală.

Examenul radiologic evidențiază în majoritatea cazurilor cardiomegalie importantă. Cel mai frecvent cardiomegalia este consecința hipertrofiei ventriculare stîngi izolate (fig. 3.209) aspect constatat la sugarul mare, la preșcolar sau la copil. Un aspect mai rar, particular vîrstelor mici și sfîrșitului evoluției bolii îl constituie cordul globulos, cu marginile rotunjite și siluetă disproporționat de largă în raport cu mediastinul superior (fig. 3.208). Acest aspect se asociază probabil cu dilatarea terminală a tuturor cavităților cardiace. Radioscopia constată diminuarea pulsațiilor ventriculului stîng, în contrast cu expansiunea normală a ventriculului drept, aspect evidențiat în proiecția oblică anterioară stîngă, mărirea atriului stîng. Vascularizația pulmonară este de obicei normală.

Modificări electrocardiografice. Deși nu este patognomonic, examenul electrocardiografic este evocator pentru diagnostic. În majoritatea cazurilor, ritmul este sinusal și rapid, cu interval PR de valoare normală. Rareori și

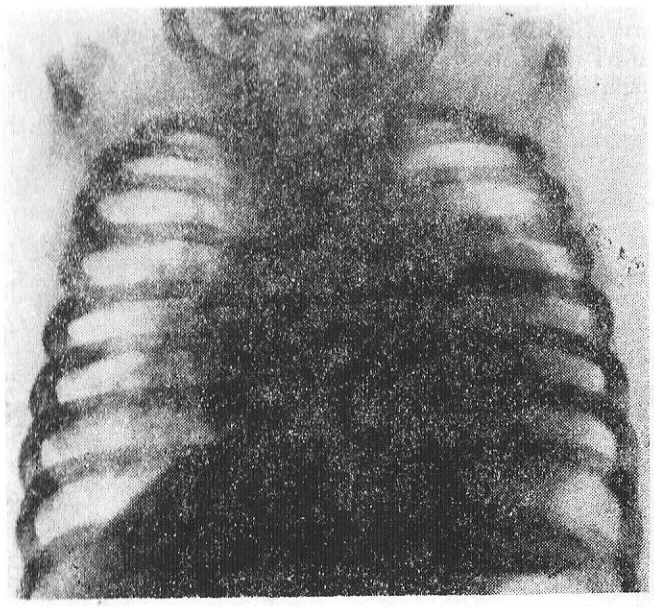


Fig. 3.208. — Fibroelastoză endomiocardică. Radiografia cardio-pulmonară a unui sugar de 5 săptămîni. Cardiomegalie globală. Vascularizație pulmonară crescută.

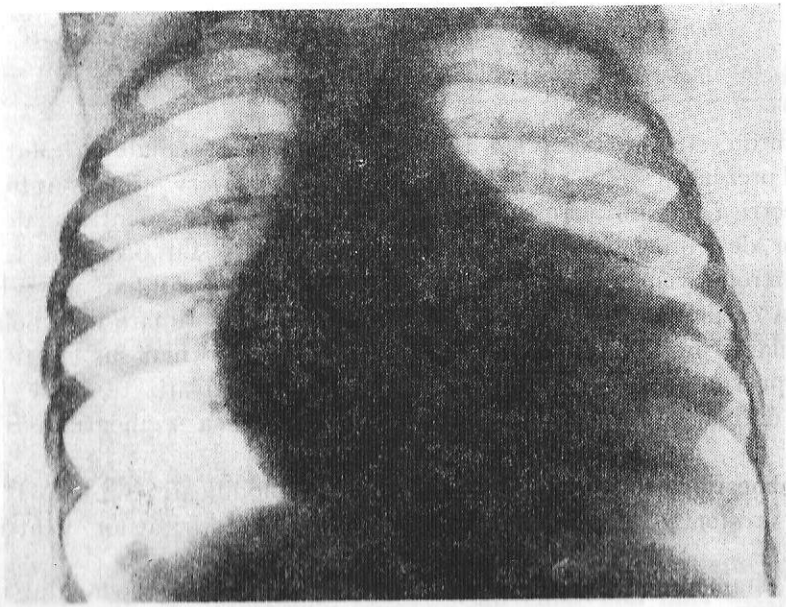


Fig. 3.209. — Fibroelastoză endomiocardică. Radiografie cardio-pulmonară la un copil de 1 an și 11 luni. Cardiomegalie importantă prin dilatarea și hipertrofia predominantă a ventriculului stîng.

81—c. 341 3

îndeosebi către sfîrșitul evoluției fibroelastozei endomiocardice sînt descrise diferite tulburări de ritm și de conducere: tahicardie paroxistică supraventriculară, fibrilație atrială, disociație atrio-ventriculară, bloc atrio-ventricular complet. 35% din cazurile studiate de Sellers F. și Keith J. D., 23%

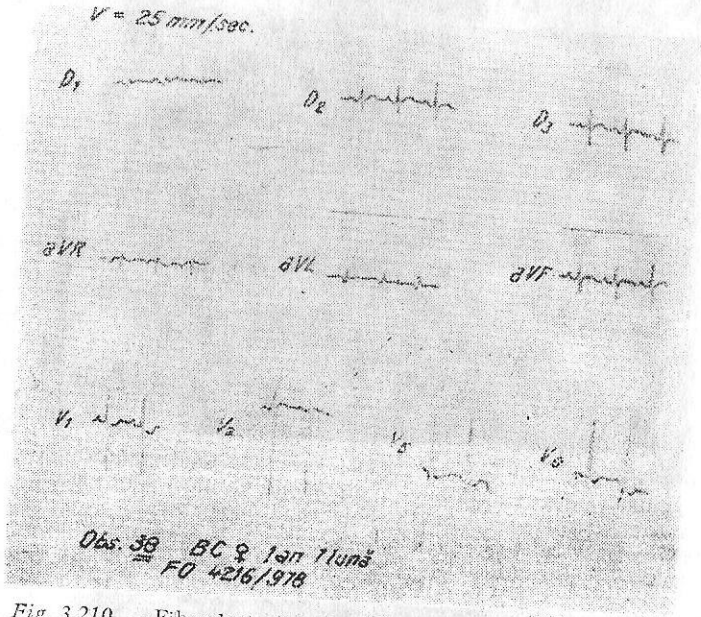


Fig. 3.210. — Fibroelastoză endomiocardică. Electrocardiograma unui sugar de 1 an și 1 lună. Hipertrofie ventriculară stîngă importantă. Tulburări primare de repolarizare ventriculară.

din cazurile studiate de Vlad P. și 16% din cele studiate de Marie-Noël Babaud prezentau semne electrice de hipertrofie atrială stîngă sau biatrială. Axa electrică a inimii este deviată către stînga. Comună pentru majoritatea cazurilor de fibroelastoză endomiocardică primitivă sînt prezența semnelor de hipertrofie ventriculară stîngă (78% din cazurile studiate de Vlad P., 90% din cazuri după Hastreiter A. R.) și tulburările primare de repolarizare ventriculară (prezente în 90% din cazuri după autorii mai sus citați) manifestate prin unde T simetrice și inversate, unde T aplatizate, unde T pozitive în derivațiile precordiale stîngi și subdenivelarea segmentului ST (fig. 3.210).

Echocardiografie se descriu următoarele modificări (fig. 3.211):

— creșterea dimensiunilor telediastolice ale cavităților ventriculare stîngi,

— diminuarea mișcărilor septului interventricular și peretelui ventricular stîng,

— mișcare anormală a valvei mitrale,

— deplasare posterioară a valvei mitrale.

Modificările foarte sugestive pentru diagnostic ca și inocuitatea echocardiografiei au restrîns foarte mult astăzi indicațiile cateterismului și angiografiei care vor fi efectuate doar în cazurile în care diagnosticul este discutabil, la inițierea tratamentului, sau cînd se asociază și alte anomalii structurale cardiace.

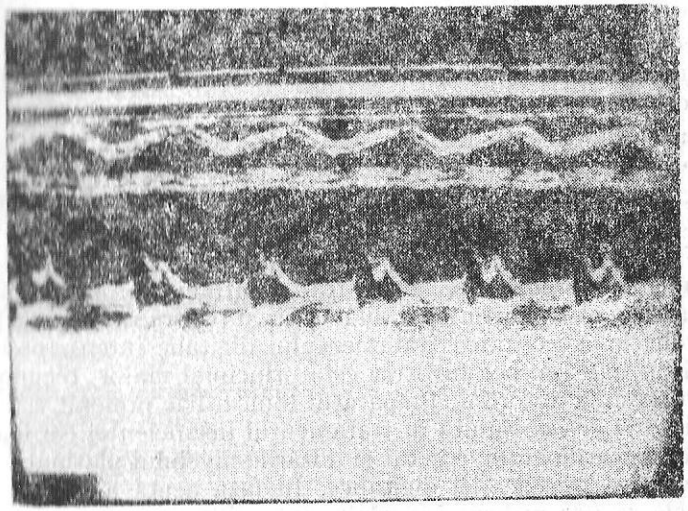


Fig. 3.211. — Fibroelastoză endomiocardică. Echocardiografia modul TM la un copil de 2 ani și 6 luni. Dilatare importantă a cavității VS. Valva mitrală este deplasată posterior, cu amplitudine redusă a mișcărilor. Sept interventricular de dimensiuni normale, cu motilitate scăzută.

Cateterismul cardiac și angiocardiografia. Cateterismul cardiac stîng înregistrează creșterea importantă a presiunii telediastolice ventriculare stîngi și a presiunii din atriul stîng. Cateterismul drept este de obicei normal, dar în 25—30% din cazuri poate arăta creșterea presiunilor din artera pulmonară, din atriul și ventriculul drept.

Angiocardiografia deși nu este specifică este sugestivă pentru diagnosticul de fibroelastoză endomiocardică primitivă prin constatarea următoarelor modificări: a) dilatarea cavităților cardiace stîngi; b) variație volumetrică minimă sistolo-diastolică în ventriculul stîng și prelungirea timpului de opacifiere a acestei cavități; c) aspect laminar (în „foi de ceapă") al suprafeței interne a ventriculului stîng.

Biopsia endomiocardică nu a intrat în practica curentă.

3.6.3.2. FORMA CONTRACTATĂ DE FIBROELASTOZĂ ENDOMIOCARDICĂ STÎNGĂ

Este semnificativ mult mai rară. În această formă anatomică, ventriculul stîng este de dimensiuni normale sau chiar mai mici decît normalul pentru vîrsta respectivă, are pereții îngroșați, cavitatea este redusă la o

simplă fantă, iar endocardul este difuz îngroşat. Ventriculul drept este mult dilatat şi hipertrofiat, ca şi cele două atrii.

Debutul este mai tardiv decît în forma precedentă de boală, cu o simptomatologie care mimează stenoza mitrală cu hipertensiune pulmonară şi cu insuficienţă cardiacă dreaptă cronică. Edemele, ascita şi hepatomegalia sînt adeseori marcate. În mod obişnuit nu se percep sufluri.

Electrocardiograma arată dilatare biatrială, hipertrofie ventriculară dreaptă şi modificări semnificative ale segmentului ST şi undelor T în derivaţiile precordiale stîngi.

Silueta cardiacă este de cele mai multe ori de dimensiuni normale.

Cateterismul cardiac arată creşterea presiunilor telediastolice ventriculare stîngi şi hipertensiune pulmonară. Angiografia evidenţiază dimensiunile reduse ale cavităţii ventriculare stîngi şi îngroşarea pereţilor, dilatarea atriului stîng, arterei pulmonare şi cavităţilor drepte.

Tratament şi prognostic. Baza tratamentului fibroelastozei endomiocardice primitive, atît pentru tipul dilatat cît şi pentru cel contractat îl constituie digitalicele. Necesitatea tratamentului digitalic intens, prelungit şi în primul rînd cît mai precoce instituit este principiul major, recunoscut astăzi de către majoritatea autorilor. Preparatul tonicardiac preferat este digoxinul, iar posologia este cea obişnuită în tratamentul insuficienţei cardiace la copil. Controlul electrocardiografic repetat şi dozările nivelului plasmatic de digoxin permit prevenirea intoxicaţiei digitalice. În faza acută a bolii, concomitent cu digitalicele se vor utiliza şi celelalte măsuri terapeutice adecvate insuficienţei cardiace: oxigenoterapie, diuretice, reechilibrare hidroelectrolitică şi acido-bazică, corectarea anemiei etc. Infecţiile acute (de obicei respiratorii) vor fi tratate cu antibiotice în funcţie de germenul cel mai probabil sau de germenul izolat prin culturi. Durata minimă a tratamentului tonicardiac este de 2 ani. Oprirea lui va fi dictată de dispariţia semnelor clinice, normalizarea radiologică, electrocardiografică, iar după unii autori (Christiansen T. D.) şi angiografică. Întreruperea înainte de timp a tratamentului constituie o eroare gravă care periclitează vindecarea. Cu un tratament condus după principiile mai sus menţionate se obţin vindecări complete în 1/3 din cazuri, în 1/3 din cazuri vindecarea este parţială (persistă unele semne clinice electrice sau radiologice), iar în 1/3 din cazuri evoluţia este nefavorabilă. Este adevărat însă că în cazurile vindecate nu există verificarea histologică a diagnosticului.

3.6.3.3. FIBROZA ENDOMIOCARDICĂ (endocardita fibroplastică Löffler)

Este o afecţiune proprie ţărilor tropicale, foarte rar întîlnită în Europa, caracterizată prin transformarea fibroasă a endocardului şi spaţiului subendocardic, iniţial la vîrful ventriculilor şi extinsă progresiv în cavitatea ventriculară, pe muşchii papilari, pe cordagii, pe valvele atrio-ventriculare şi în atrii.

Manifestări clinice. Boala afectează cu precădere adolescentul şi adultul tînăr, dar a fost descrisă şi la copiii mai mici, întotdeauna însă după vîrsta de 2 ani.

Debutul este nespecific, cu febră, tuse, dispnee, oboseală. După cîteva luni de evoluţie se constituie tabloul clinic al bolii în raport cu afectarea unuia dintre ventriculi. Endocardita ventriculară stîngă se traduce prin tuse, dispnee, dureri toracice şi hemoptizii. Auscultaţia cordului relevă frecvent un suflu moderat de insuficienţă mitrală. Endocardita ventriculară dreaptă determină creşterea marcată a presiunii venoase, exprimată prin turgescenţa jugularelor, hepatomegalie, edeme şi ascită. Insuficienţa tricuspidiană este prezentă în 15—25% din cazuri, manifestată prin puls sistolic jugular şi hepatic şi suflu holosistolic în focarul tricuspidei, care se accentuează în inspiraţie.

Examenul radiologic cardio-pulmonar arată în endocardita stîngă o siluetă cardiacă cu aspect mitral, cu ventricul stîng mărit, bombarea arcului mijlociu stîng, dilatarea arterelor pulmonare şi stază pulmonară. În formele cu localizare dreaptă exclusivă sau predominantă, se constată o importantă cardiomegalie cu dilatare marcată a atriului drept.

Aspectul electrocardiografic este variabil de la caz la caz, constante fiind hipertorfia atrială, uneori monstruoasă, microvoltajul complexelor ventriculare şi tulburările de repolarizare.

Cateterismul cardiac drept arată o creştere importantă a presiunilor atriale şi creşterea rapidă a presiunilor diastolice ventriculare realizînd un aspect „în platou" al curbei, asemănător celui observat în pericardita constrictivă.

Se mai notează eosinofilie sanguină importantă şi hipergammaglobulinemie.

Evoluţie. Durata evoluţiei este variabilă în funcţie de gravitatea şi de întinderea fibrozei endocardice, nedepăşind însă cîţiva ani. În rare cazuri este descrisă evoluţia către leucemie acută limfoblastică, ale cărei raporturi cu cosinofilia constatată în această afecţiune sînt obscure.

Tratamentul este ineficient.

3.6.4. MIOCARDITELE ACUTE

Sînt încadrate sub această denumire afecţiunile inflamatorii acute ale miocardului, determinate de agenţi etiologici numeroşi, cauză de insuficienţă cardiacă brutală şi severă. Predomină la vîrstele mici, îndeosebi la sugar, dar incidenţa reală este greu de stabilit deoarece în stadiul actual al cunoştinţelor, numai examenul histologic poate confirma diagnosticul clinic.

Etiologie. În marea majoritate a cazurilor, etiologia miocarditelor acute este *virală*. Dintre enterovirusuri, Coxsackie B (tipul B_3 cel mai frecvent) pare a fi agentul etiologic cel mai frecvent izolat în perioada neonatală şi la sugar, cu o participare mai redusă la copilul mare şi la adult. Din aceeaşi familie, a mai fost incriminat virusul poliomielitic (cu sau fără atingere neurologică concomitentă). Mai pot determina miocardită acută parotidita epidemică, rujeola, rubeola, varicela, hepatita epidemică, gripa, adenovirozele, mononucleoza infecţioasă. Sînt citate cazuri apărute după vaccinare antivariolică (produsă probabil prin mecanism imunoalergic, cu sau fără

afectare encefalitică concomitentă), iar etiologia virală este posibilă și în cazul maladiei Kawasaki. Într-un număr semnificativ de cazuri, deși etiologia virală este foarte probabilă, virusul responsabil nu a putut fi identificat.

Miocarditele *bacteriene* apar de obicei ca o determinare în cadrul unei septicemii, îndeosebi în perioada neonatală și la sugar. Miocardita difterică și tifică au devenit astăzi o raritate.

Leziuni inflamatorii miocardice au mai fost descrise în histoplasmoză, coccidioidomicoză, toxoplasmoză, trichinoză, tripanosomiază (boala Chagas).

Anatomie patologică. Examenul macrospcopic al inimii în miocardita acută evidențiază o gamă variată de aspecte. De obicei inima este mărită de volum prin dilatarea cavităților și hipertrofia moderată a miocardului ventricular. Miocardul este flasc și friabil, cu aspect tulbure, de culoare roșietic-gălbuie. Valvele atrio-ventriculare (în special mitrala) sînt insuficiente. Foițele valvei mitrale sînt rulate, cordagiile sînt îngroșate și scurtate, iar endocardul este uneori îngroșat. Alteori, dacă decesul s-a produs în stadiul incipient al bolii, aspectul inimii este normal.

Este posibilă uneori orientarea asupra agentului etiologic după aspectul macroscopic al miocardului: abcese miocardice în miocardita bacteriană, peteșii și hemoragii întinse în meningococemii, noduli cazeoși cînd etiologia este bacilară, abcese fibrocazeoase și granuloame focale în miocardita micotică, chiste de diferite dimensiuni sau abcese ascaridiene în miocardita parazitară.

Leziunile microscopice sînt constante, aspectul de miocardită fiind dat de asocierea în diferite grade a edemului, infiltratului inflamator și a leziunilor distrofice ale fibrelor miocardice. Leziunile sînt focale sau difuze, sau pot arăta o predilecție pentru zonele subendocardice sau subepicardice și nu sînt obligatoriu limitate la interstițiu sau la fibrele miocardice, ci pot afecta și țesutul specializat (sistemul de conducere). Edemul afectează substanța fundamentală disociind fibrele miocardice. Infiltratul inflamator este localizat cu precădere perivascular și este alcătuit din elemente histopoliblastice, uneori mai voluminoase, cu aspect epitelioid, din mononucleare, limfocite și polinucleare (fig. 3.212).

Și după aspectul infiltratului inflamator se pot face aprecieri asupra etiologiei probabile a miocarditei: prezența de focare de polinucleare care merg pînă la formarea de microabcese este sugestivă pentru miocardita bacteriană din cadrul septicemiilor; predominanța mononuclearelor orientează către o etiologie virală; predominanța histiocitelor sugerează miocardita tifică sau difterică, iar miocarditele micotice pot fi recunoscute prin evidențierea agenților etiologici în abcese, granuloame, macrofage, sau liberi în miocard.

Afectarea fibrelor miocardice este variabilă, de la integritate totală pînă la necroză, trecînd prin pierderea și fragmentarea striațiilor, degenerescență vacuolară sau granulară, carioliză sau cariopicnoză și atrofia fibrelor.

Pericardul și endocardul sînt histologic normale.

Patogenie. Miocardul este un țesut favorabil replicării virale, de unde virusurile sînt deversate în număr mare în circulație. Modificările ultrastructurale în celula miocardică apar secundar viremiei și sînt similare celor observate în ischemia miocardică. Pentru acest motiv s-a sugerat că afectarea

mușchiului cardiac în miocarditele acute virale este consecința tulburărilor microcirculației și nu acțiunii directe a virusurilor.

Miocardita difterică este rezultatul acțiunii exotoxinei asupra mușchiului cardiac. Examenul microscopic constată acumulări lipidice și miocitoliză.

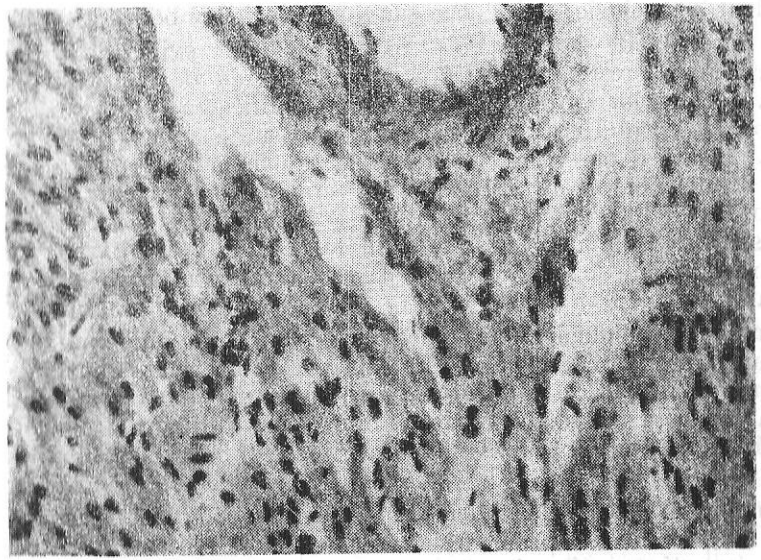


Fig. 3.212. — Miocardită acută. Sugar de 6 săptămîni. Ex. histologic miocardic. Ob. 20x, col. HE. Edem interstițial, infiltrat interstițial limfoblastic în treneuri, leziuni distrofice miocardice.

Aceste modificări sînt consecința acțiunii exotoxinei difterice asupra carnitinei, substanță care interferă cu transportul normal de acizi grași în mitocondrii.

Marea majoritate a cazurilor de miocardită acută evoluează către vindecare completă sau cu mici defecte (tulburării de conducere, hipertrofie ventriculară moderată). O mică proporție evoluează însă către o miocardopatie caracterizată prin cardiomegalie, proliferarea fibroelastică și episoade recurente de insuficiență cardiacă. Este posibil ca în aceste cazuri să fie incriminat un mecanism autoimun, în care proteinele miocardice alterate, virusurile, sau proteinele induse de virusuri să reprezinte antigenul împotriva cărora se formează anticorpi specifici. Reacția antigen-anticorp produsă în țesutul cardiac determină leziuni care evoluează o durată lungă de timp. Această evoluție de la miocardită acută către o miocardopatie cronică, asemănătoare dacă nu identică fibroelastozei endomiocardice primitive, constituie o problemă în care cercetările sînt într-un stadiu incipient.

Manifestări clinice. Debutul miocarditelor acute virale, cel mai frecvent întîlnite, motiv pentru care vor fi și alese ca prototip pentru descriere, este variabil. Uneori este brusc, prin insuficiență cardiacă brutal instalată, cu polipnee, hepatomegalie, edeme periferice, colaps. Această modalitate de debut poate explica unele cazuri de moarte subită la sugar. Alteori, de-

butul este progresiv, precedat de o perioadă prodromală cu o durată variabilă pînă la 3—4 săptămîni, care îmbracă aspectul unei infecții respiratorii sau digestive minore. Ulterior apar semnele de insuficiență cardiacă: dispnee cu polipnee, fatigabilitate în timpul suptului sau jocului, hepatomegalie, edeme. Anorexia, vărsăturile și durerile abdominale cu caracter colicativ sînt constant notate la sugar. În rare cazuri, miocardita este inaugurată de un accident neurologic: convulsii sau hemiplegie embolică.

În perioada de stare a bolii, examenul clinic evidențiază diminuarea șocului apexian, creșterea matității cardiace (greu de constatat la sugar), asurzirea zgomotelor cardiace (la început modificarea interesează zgomotul I, ulterior zgomotul II la baza cordului, pentru ca apoi zgomotele cardiace să nu mai poată fi percepute decît la vîrf sau în plin stern). La auscultația cordului se mai poate constata galop, tulburarea ritmului cardiac (tahicardie discordantă cu febra, extrasistole, fibrilație atrială) și sufluri de insuficiență mitrală sau tricuspidiană, legate de dilatația inimii. La bazele pulmonare se percep raluri umede, iar ficatul depășește limitele normale și este dureros la palpare.

Examenul radiologic. Cardiomegalia globală sau predominantă pentru ventriculul stîng, netă, adesea considerabilă este un semn constant. Radioscopic, umbra cardiacă este puțin sau deloc pulsatilă, dar cu unghiuri cardiofrenice ascuțite și cu vîrful cordului bine detașat din diafragm. Transparența pulmonară este normală, excepținînd imaginile de stază hilară sau perihilară.

Semnele electrocardiografice de atingere miocardică sînt nespecifice, căpătînd valoare numai prin coroborarea cu datele clinice și cu rezultatele celorlalte investigații (fig. 3.213). Se constată: tahicardie sinusală, neconcordantă cu febra, microvoltajul complexelor ventriculare și tulburări de repolarizare ventriculară (subdenivelare a segmentului ST, aplatizarea sau negativarea undelor T în derivațiile care explorează ventriculul stîng: D_I, aVL, V_4, V_5, V_6), tulburări de conducere atrio-ventriculară și intraventriculară, tahicardie paroxistică, extrasistole atriale sau ventriculare și, cu totul excepțional, *flutter* sau fibrilație atrială.

Echocardiografia uni- sau bidimensională este de un ajutor capital în diagnosticul miocarditelor acute, permițînd excluderea unei pericardite lichidiene și evidențiind dilatarea și diminuarea contractilității cavităților cardiace.

Dintre **modificările biochimice** cu valoare pentru diagnostic sînt de amintit: creșterea VSH și a unor enzime (GOT, LDH), la valori variabile, în funcție de natura infecției și extinderea leziunilor tisulare.

★

Tabloul clinic mai sus descris capătă unele particularități în funcție de agentul etiologic responsabil. *Toxina difterică* poate determina insuficiență circulatorie în primele 7—10 zile, miocardită între a 10-a și a 21-a zi și afectare a sistemului nervos între a 3-a și a 7-a săptămînă. Asurzirea zgomotelor cardiace, aritmii sau blocuri, asociate cu ulcerații nazo-faringiene sau cutanate, acoperite de membrane, la un copil neimunizat, trebuie să alerteze clinicianul asupra posibilității de miocardită difterică. Miocardita

reumatismală face parte din tabloul unei afectări cardiace mai mult sau mai puțin complexe, a cărei etiologie este în general evidentă. În infecție cu *Mycoplasma pneumoniae*, mialgiile sînt prezente la toți bolnavii cu miocardită. Miocarditele *bacteriene*, *spirochetale*, *rickettsiale*, generate de *protozoare* sau

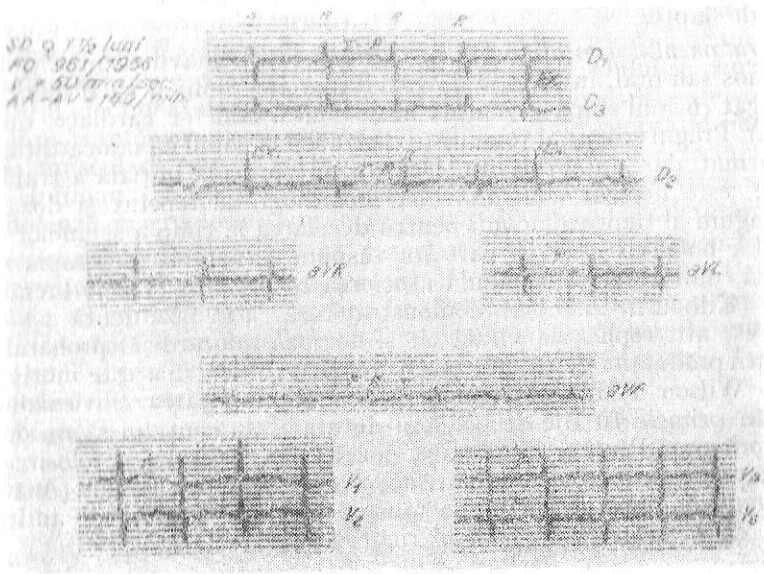


Fig. 3.213. — Miocardită acută. ECG unui sugar de 6 săptămîni. Bradicardie sinusală. Bloc A-V gr. I. Extrasistole ventriculare. Tulburări primare de repolarizare.

cele helmintice sînt frecvent mascate de manifestările sistemice și pot fi doar suspectate în prezența aritmiilor cardiace.

Evoluția miocarditei acute este imprevizibilă, cu mortalitate cuprinsă între 15—50% din cazuri. În formele cu debut supraacut, decesul survine în cîteva ore sau zile prin colaps, insuficiență cardiacă sau tulburări grave de ritm cardiac. După depășirea primelor zile, mortalitatea scade semnificativ, existînd însă riscul recăderilor sau al complicațiilor embolice (cerebrale, coronariene). Recăderile survin în 20—25% din cazuri, la 2—6 săptămîni după primul atac și se pot repeta. Fiecare nou puseu poate evolua uneori nefavorabil.

Evoluția către miocardită cronică sau miocardopatie caracterizată prin cardiomegalie, proliferare endocardică stîngă și episoade recurente de insuficiență cardiacă stîngă este descrisă într-o proporție mică de cazuri.

Tratament. Miocardita acută reprezintă o urgență medicală. O dată diagnosticul stabilit, este obligatorie supravegherea atentă a bolnavului, de preferință într-un serviciu de terapie intensivă, cu monitorizare adecvată, îndeosebi în cazurile cu tulburări de ritm cardiac, dureri anginoase sau cardiomegalie importantă. În primele zile de boală (10—14 zile), *repausul absolut* va fi riguros respectat (obținut la nevoie prin sedare), cunoscut fiind efectul negativ al exercițiului fizic asupra evoluției bolii (sporirea virulenței și repli-

cației agentului etiologic, accentuarea leziunilor inflamatorii). Cazurile grave impun administrarea suplimentară de *oxigen* (izoletă, mască Hood), *hidratare* pe cale venoasă cu restricție de lichide și sodiu, reechilibrare acido-bazică, administrare de diuretice cu acțiune rapidă (furosemid). Cînd *alimentația orală* devine posibilă, regimul alimentar va fi desodat. La sugar vor fi folosite preparate de lapte desodate (Pennac, Similac P.M. 60/40, S.M.A. S_{26}) sau diluții de lapte.

Tratamentul digitalic va fi instituit la toți bolnavii cu miocardită acută, intravenos sau oral, în funcție de gravitatea afecțiunii și va fi menținut timp îndelungat (6 luni după revenirea la normal a siluetei cardiace după Casoprana). Pragul scăzut al toxicității digitalice la copiii cu miocardită este obișnuit afirmat dar nu și dovedit. Oricum, în perioada inițială a tratamentului digitalic, este necesar controlul electrocardiografic repetat și dozarea nivelului sanguin al tonicardiacului pentru decelarea la timp a semnelor de supradozaj. La bolnavii grav și care nu răspund favorabil la terapia suportivă obișnuită, unii autori recomandă asocierea *corticoizilor*. Unele lucrări experimentale (Kilbourne E.D.) au demonstrat însă că în faza acută a bolii, corticoizii cresc atît replicarea virală cît și necroza miocardică, probabil datorită diminuării producției de interferon (Rytel M.W.). Pentru aceste motive, Lerner A.M. și Wilson F.M. au recomandat ca administrarea corticoizilor să fie evitată în primele 10 zile de boală și durata tratamentului să nu depășească 6—8 săptămîni. Pentru diminuarea dozelor de corticoizi și folosirea lor discontinuă, unii autori recomandă asocierea imunodepresoarelor (Azatioprina). Prevenirea complicațiilor tromboembolice impune tratament anticoagulant sistemic cu heparină, sub control riguros al coagulării.

3.6.5. MIOCARDOPATII METABOLICE

Anomaliile congenitale ale metabolismului pot afecta semnificativ funcția miocardului. De cele mai multe ori, cauza este o încărcare musculară cu substanțe al căror metabolism este blocat în *amonte* de un deficit enzimatic ereditar. Frecvența acestor afecțiuni este redusă, dar cunoașterea lor este importantă deoarece pot beneficia de un tratament specific în unele cazuri, pentru altele este posibil depistajul antenatal în familiile afectate și, în toate cazurile, pentru acordarea sfatului genetic (vezi 3.17.6 și vol. 3 „Boli metabolice").

3.6.5.1. GLICOGENOZE

Dintre deficitele enzimatice care determină încărcare glicogenică, participarea cardiacă se constată în:

— deficitul de maltază acidă intralisosomală (maladia Pompe sau tipul II de glicogenoză);

— deficitul de amilo-1-6-glucozidază (maladia Forbes sau tipul III de glicogenoză).

• *Maladia Pompe* sau *glicogenoza cardiacă* realizează aspecte clinice diferite, după cum predomină afectarea cardiacă sau musculară. Absența maltazei acide se transmite după modul recesiv autosomal. Depistarea unui copil impune identificarea heterozigoților și depistarea prenatală prin dozajul activității enzimei specifice în celulele amniotice (vezi vol. 3, pag. 702—704).

Manifestarea obișnuită a bolii, constatată în 90% din cazuri, o reprezintă *cardiomegalia glicogenică a sugarului*. În această formă debutul este precoce, din primele zile sau săptămîni de viață cu insuficiență cardiacă acută globală, în care tahicardia este constantă, iar la auscultația cordului se percepe frecvent un suflu ejecțional de insuficiență mitrală. Cardiomegalia este constantă, adesori importantă, eventual asociată cu tulburări de ventilație pulmonară. Hipotonia musculară este importantă, evocînd în cazurile extreme maladia Werdnig-Hoffmann. Mușchii sînt hipotrofici la debut și se atrofiază secundar. Se mai notează macroglosie, epicantus și hepatomegalie moderată.

Electrocardiograma precizează caracterul sinusal al tahicardiei. Scurtarea intervalului PR este anomalia electrică cea mai evocatoare. Complexele ventriculare au amplitudine crescută în derivațiile periferice și precordiale, realizînd aspectul de suprasolicitare ventriculară stîngă sau biventriculară, cu unde Q fine și profunde în D_2, D_3, aVF și în precordialele stîngi. Tulburările de repolarizare ventriculară sînt frecvent notate.

Ecocardiografia orientează către diagnosticul de miocardopatie hipertrofică, de obicei simetrică, concentrică, cu cavitate ventriculară stîngă foarte redusă. Investigația ultrasonică permite renunțarea la investigațiile endocavitare.

Evoluția cardiomegaliei glicogenice este rapid mortală.

Tratamentul este ineficient. Tentativele terapeutice cu maltază acidă sînt inoperante deoarece pătrunderea enzimei în lizozomi este imposibil de realizat în stadiul cunoștințelor actuale.

În cazuri semnificativ mai rare, maladia Pompe realizează o formă *miopatică cu evoluție prelungită*. Aspectul clinic este cel al unei distrofii musculare progresive, manifestate din primul an de viață prin întîrziere motorie, bronhopneumopatii repetate și evoluție către cașexie și insuficiență respiratorie cronică, terminală în al doilea deceniu de viață. Miocardopatia, deși prezentă, este mai puțin manifestă și cu evoluție mult mai lentă (Vezi vol. 3, pag. 704).

În toate cazurile, diagnosticul de boală Pompe este stabilit de biopsia musculară care evidențiază tumefierea fibrelor musculare prin vacuole de glicogen situate în citoplasmă și în lizozomi și diminuarea marcată a activității maltazei acide. Biopsia hepatică constată modificări similare.

• *Maladia Forbes*. Glicogenoza tip III prin deficit de amilo-1-6-glucozidază descrisă de Forbes are drept principale manifestări hepatomegalia impresionantă, întîrzierea în creștere și accidentele hipoglicemice. Afectarea musculară este constantă, dar tardivă și variabilă, de la simplă fatigabilitate musculară pînă la miopatie invalidantă. Miocardopatia se rezumă la hipertrofie ventriculară stîngă, evidențiată radiologic și electrocardiografic, cu toleranța funcțională bună.

Diagnosticul este certificat de biopsia musculară sau hepatică care evidențiază acumularea excesivă de glicogen și diminuarea marcată a activității amilo-1-6-glucozidazei. O dată diagnosticul stabilit, este obligatorie efectuarea unei anchete familiale riguroase și, atunci cînd este cazul, depistajul

antenatal al următorilor copii prin studiul enzimatic al lichidului amniotic (Vezi vol. 3, pag. 705—707).

3.6.5.2. MUCOPOLIZAHARIDOZE[1]

Sînt boli caracterizate prin acumularea în organism a unor substanțe mucopolizaharide acide, secundar unui deficit enzimatic ereditar. În funcție de natura biochimică a materialului tezaurizat și a deficitului enzimatic, se descriu șapte tipuri clinice distincte, dintre care prezintă interes pentru subiectul studiat *maladia Hurler* (tipul I de mucopolizaharidoză)[2], *maladia Hunter*[3] (tipul II de mucopolizaharidoză) și doar în mică măsură celelalte tipuri.

Afectarea cardiacă constă în alterarea conjunctivului endocardului ventricular (stîng în principal), hipertrofia fibrelor miocardice, leziuni distrofice ale valvelor mitrale, tricuspidiene sau aortice, acumularea de mucopolizaharide în intima și media arterelor coronare (mergînd pînă la ocluzia lor), precum și în intima arterelor mari (aortă, arteră pulmonară).

Cardiopatia constatată în aceste afecțiuni este deci consecința insuficienței mitrale și/sau aortice și alterărilor distrofice ale fibrelor miocardice, cu evoluție progresivă spre insuficiență cardiacă ireversibilă către vîrsta de 10—20 de ani. Într-o proporție semnificativă de cazuri se notează hipertensiune arterială sistemică, iar în cazuri mai rare este descrisă evoluția către insuficiență cardiacă acută ireversibilă la tratamentul medical sau moarte subită prin afectare coronariană.

Modificările electrocardiografice sînt variabile, descriindu-se grade variate de hipertrofie ventriculară (dreaptă, stîngă sau combinată), dilatare atrială și, uneori, interval QT prelungit.

Examenul radiologic evidențiază anomalii tipice ale scheletului, iar silueta cardiacă este normală sau moderat mărită (Vezi 3.17. 62).

3.6.5.3. DISLIPIDOZE

Dintre tezaurismozele determinate de deficite enzimatice ale metabolismului lipidic, este constatată participarea miocardică în: a) tulburarea metabolismului carnitinei (miocardopatia lipidică prin tulburarea metabolismului carnitinei); b) neurolipidoze.

• *Miocardopatia lipidică prin tulburarea metabolismului carnitinei.* Este o tezaurismoză generată de deficitul de carnitină, substanță cu rol major în transportul prin membrana mitocondrială a acizilor grași cu lanț lung în vederea oxidării. Alterarea metabolismului acestor acizi grași determină acumularea lor în fibrele musculare striate și în miofibrilele cardiace, cu semiologie musculară și miocardică.

Deficitul de carnitină poate fi consecința unui defect de sinteză (forma generalizată), sau unei tulburări în trecerea carnitinei din plasmă în mușchi (forma musculară).

[1] Vezi vol. 3, pag. 754
[2] Vezi vol. 3, pag. 756
[3] Vezi vol. 3, pag. 762

Diferențele clinice între aceste două forme sînt minime. Pot debuta la vîrste variate, de la naștere pînă la vîrsta adultă, iar tabloul clinic presupune hipotonie musculară, amiotrofie și episoade acute dar regresive de adinamie și tulburări de conștiență. Tabloul clinic și evoluția sînt agravate de apariția miocardopatiei de tip hipotrofic și hipokinetic. Diagnosticul este certificat de biopsia musculară care arată încărcarea lipidică a fibrelor musculare de tip I (sub forma de picături lipidice situate în vecinătatea mitocondriilor), în timp ce fibrele musculare de tip II sînt hipotrofice. Dozarea carnitinei permite diferențierea formei generalizate (nivel scăzut de carnitină în plasmă și în mușchi), de forma musculară (nivel normal al carnitinei în plasmă și scăzut în mușchi). S-au descris și cazuri de tulburare în metabolismul carnitinei, care se manifestă prin fibroelastoză endocardică.

În absența tratamentului, miocardopatia evoluează către insuficiență cardiacă congestivă ireductibilă. Tratamentul presupune administrarea de clorhidrat de L-carnitină (3 g/zi) și regim sărac în lipide, îmbogățit însă în trigliceride cu lanț mediu.

• *Neurolipidoze* (vezi vol. 3, pag. 715). Multe din afecțiunile legate de tezaurizarea intracelulară a unui sfingolipid pot fi la originea unei miocardopatii ischemice prin obstrucție arterială coronariană.

Pentru altele dintre ele, miocardopatia este consecința infiltrării miocardice directe cu lipide anormale ca în cazul maladiei Fabry (vezi vol. 3, pag. 730) sau în cazul maladiei Niemann-Pick (vezi vol. 3, pag. 715).

În sfîrșit, în alte forme de sfingolipidoze caracterizate prin cumularea de acid fitamic, afectarea cardiacă se manifestă sub forma unei miocardopatii hipertrofice asimetrice însoțită de fibroelastoză endomiocardică (vezi 3.17.6.2).

În toate cazurile, afectarea cardiacă este situată pe un plan secundar într-un tablou clinic dominat de manifestări neurologice, senzoriale, cutanate sau sistemice specifice.

3.6.5.4. ALTE TULBURĂRI METABOLICE

Malnutriția protein-calorică (vezi punctul 3.17.5.1. și vol. 2, pag. 299—325).

Beri-beri (vezi punctul 3.17.8. și vol. 2, pag. 45 și 122—123).

3.6.6. MIOCARDOPATII DEGENERATIVE

Sînt cuprinse în grupul miocardopatiilor degenerative afecțiunile miocardice constatate în bolile ereditare caracterizate printr-o degenerescență organică difuză: mucoviscidoza, distrofii musculare, ataxia Friedreich (vezi 3. 17). Apariția miocardopatiei agravează întotdeauna prognosticul afecțiunii cauzale și reprezintă uneori manifestarea revelatoare pentru diagnostic.

3.6.6.1. BOLI DEGENERATIVE ALE PANCREASULUI

Mucoviscidoza (vezi vol. 2, pag. 624—641). Afectarea miocardică din mucoviscidoză îmbracă în mod obișnuit aspectul de insuficiență cardiacă predominant dreaptă, de tip cord pulmonar cronic, secundar insuficienței

M 967

respiratorii. Un aspect mai rar, întîlnit în 10—20% din cazurile de mucoviscidoză manifestate clinic precoce, îl reprezintă insuficiența cardiacă brutal instalată. Semnele digestive, trofice și mai ales cele bronhopulmonare pre există și în această formă clinică, dar în multe dintre cazuri, afecțiunea este relevată de miocardopatia caracterizată *clinic* prin insuficiență cardiacă brutal instalată și cu evoluție rapid nefavorabilă, cardiomegalie, asurzirea mar cată a zgomotelor cardiace, tulburări de repolarizare ventriculară, tulburări de ritm cardiac, iar *anatomic* prin focare de necroză recentă, diseminate în miocardul ventricular (stîng mai ales), cu endocard, pericard și coronare de aspect normal.

Patogenia miocardopatiei din mucoviscidoză este necunoscută, incriminîndu-se deficitul de absorbție a unor substanțe indispensabile unei bune troficități a miocardului, eliberarea în sînge a unor enzime proteolitice sau o tulburare primitivă a metabolismului miocardic (C. Pernot, 1979).

În fața unei insuficiențe cardiace în aparență primitive la un sugar, este obligatorie căutarea mucoviscidozei, atît pentru diagnosticul etiologic exact, cît mai ales pentru acordarea unui sfat genetic exact la o afecțiune relativ frecventă (3—5‰ de nașteri), transmisă autosomal recesiv.

• *Hipoplazia lipomatoasă a pancreasului exocrin* (maladia Schwachman) poate genera de asemenea o miocardopatie cu caractere clinice și anatomice asemănătoare celei observate în mucoviscidoză (vezi vol. 2, pag. 641).

3.6.6.2. DISTROFIILE MUSCULARE PROGRESIVE

Distrofia miotonică Steinert și mai ales miopatia Duchenne de Boulogne se însoțesc frecvent de afectare miocardică (vezi 3.17.7.2).

3.6.6.3. HEREDODEGENERESCENȚA SPINO-CEREBELOASĂ FRIEDREICH

Se însoțește într-o proporție semnificativă de cazuri (80%) de afectare miocardică, îmbrăcînd fie aspectul unei miocardopatii obstructive, fie avînd doar traducere electrocardiografică de hipertrofie septală (vezi vol. 3, pag. 753 și 3. 17.7.1).

3.6.6.4. FACOMATOZE

Dintre *facomatoze* sînt cunoscute a determina afectare miocardică scleroza tuberoasă Bourneville, neurofibromatoza Recklinghausen și sindromul Leopard *(Lentigines multiples, Electrocardiographic conduction defects, Ocular hipertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormalities of genitalia, Retardation of growth, Deafness sensorineural).*

3.6.7. SINDROMUL DE ISCHEMIE MIOCARDICĂ LA SUGAR

Sindromul de ischemie miocardică (IM) nu apare exclusiv la adult. El se poate manifesta la orice vîrstă, inclusiv la vîrsta de nou-născut. Ischemia miocardică poate duce la necroză și infarct.

Prima consecință funcțională a IM este alterarea contractilității VS (mai ales), cu insuficiență cardiovasculară. Semiologia este puțin specifică, ECG și apoi investigațiile biochimice și scintigrafice atrag atenția asupra cauzei insuficienței cardiace (coronaropatic).

Simptomatologie. Afecțiunea este uneori depistată întîmplător pe ECG unui nou-născut monitorizat după o naștere dificilă. Alteori, copilului i se descoperă un suflu la mitrală sau o cardiomegalie (radiologic), ceea ce îl duce la investigarea ECG. De multe ori, însă, situația funcțională e mai severă: insuficiență respiratorie din primele ore de viață cu tahipnee și cianoză moderată, uneori mergînd pînă la colaps.

Examenul fizic permite diagnosticul de organ: hepatomegalie, tahicardie, zgomote surde, zgomot de galop, deci semne de insuficiență cardiacă. În 50% din cazuri, se aude un suflu sistolic în focarul mitralei sau tricuspidei. În cazurile grave, tegumentele sînt plumburii, pulsul e slab, diureza se oprește și timpul de recolorare capilară e prelungit (semne de colaps cardiogen).

Examenele de laborator indică o acidemie mixtă, hipoxemie moderată; la sugarul mic: hipoglicemie, hiperazotemie și hiperkaliemie (colaps).

Radiografia toracică arată cardiomegalie, cu stază vasculară pulmonară, mergînd pînă la edem pulmonar acut.

Echocardiografia permite excluderea unei malformații (la nou-născut — hipoplazie de cord stîng; la sugar — stenoză aortică). Examenul echografic pune în evidență o hipokinezie a miocardului ventriculului stîng.

ECG este totdeauna patologică și oferă criteriile cele mai sigure de diagnostic. Gradul minim de modificări (ischemia miocardică din patologia neonatală) prezintă o inversare a undelor T în una sau mai multe derivații, mai ales acelea care explorează fața anterioară și marginea stîngă a cordului: D_1, aVL, precordiale stîngi (unde T negative în D_1, V_5, V_6 și plate în D_2). Aspectul tipic este acela care realizează o undă lezională: supradenivelare ST în dom (undă Perdee) în D_1, aVL, V_3, V_4, V_5 (aspect de insuficiență coronară acută). În cele din urmă, se pot asocia semnelor precedente unde Q de necroză (aspect de infarct miocardic, mai frecvent la sugar decît la nou-născut). Topografia anomaliilor ECG nu e totdeauna tipică (semnele de ischemie pot apărea în variate derivații).

Enzimele musculare sprijină diagnosticul, în special creșterea nivelului seric al fracției MB a creatin-fosfokinazei.

Scintigrafia de perfuzie cu Thallium 201 arată un defect de fixare miocardică (ventriculul stîng).

Diagnosticul etiologic. Cele mai multe cazuri de ischemie miocardică apar în prima copilărie, la nou-născut sau la sugar.

A. *Ischemia miocardică neonatală* este datorită de cele mai multe ori unor perturbări funcționale pe un cord structural sănătos. Se disting, totuși, cauze malformative și non-malformative.

Cauzele non-malformative. a) *Sindromul de ischemie miocardică tranzitorie* apare mai ales după o hipoxie fetală (indice Apgar sub 6) deși rețeaua coronară e normală.

Gravitatea ischemiei coronare e variabilă : de la simplă tahicardie tranzitorie ce poate trece neobservată pînă la colaps. În ultima eventualitate se observă adesea o insuficiență tricuspidă sau o insuficiență mitrală (mai rar) prin ischemia aparatului subvalvular.

Leziunile histologice, la cazurile mortale, merg de la edemul miofibrilelor (dacă evoluția a fost scurtă) la focare de necroză, eventual calcificate, în cazul de deces mai tardiv.

De obicei, evoluția clinică este favorabilă în cîteva zile; modificările ECG pot persista cîteva luni.

b) *Tromboza coronară* a fost descrisă la nou-născut, după o embolie cu punct de plecare vena ombilicală (traumatizarea prin cateterism). Infarctul miocardic este masiv (necroptic).

c) *Arteriopatia calcifiantă infantilă* difuză se poate manifesta din primele zile printr-o insuficiență cardiacă (șoc cardiogen prin ischemie miocardică). Dacă copilul supraviețuiește, apare hipertensiune arterială (prin atingerea arterei renale) și la radiografie se văd calcificări periscapulare (examenul de fund de ochi arată uneori calcificări ale arterelor retiniene). Evoluția e rapid mortală. Histologia arată proliferarea fibroblastică a intimei, ce obliterează lumenul marilor artere musculare renale și coronare, calcificarea mediei și a limitantei elastice interne. Boala e adesea familială. Se citează vindecare prin tratament precoce cu difosfonat.

Cauze malformative. a) *Obstrucțiile severe* în evacuarea ventriculului stîng, stenoza aortică strînsă, coarctația prost tolerată (toleranța proastă e datorită miocardopatiei ischemice însoțitoare). Datele clinice (pulsatilitatea arterelor, auscultația) sînt confirmate prin echocardiografie și cateterism, în vederea tratamentului chirurgical precoce.

b) *Atrezia ostiumului coronar* se poate diagnostica prin aortografie suprasigmoidiană prin cateterism arterial ombilical retrograd.

B. *Ischemia miocardică a sugarului.* După vîrsta neonatală, frecvența cazurilor de ischemie miocardică se modifică net în favoarea malformațiilor și în special a malformațiilor coronare.

• *Cauzele malformative.* a) *Anomalia de emergență a arterei coronare stîngi din artera pulmonară, sindromul Bland-White-Garland.*

În această anomalie, coronara dreaptă se naște în mod normal, din aortă. Emergența coronarei stîngi din artera pulmonară este cauza cea mai frecventă de infarct miocardic la sugar (cel mai frecvent diagnostic între 2 și 6 luni). Deși anomalia e congenitală, ea nu se revelează decît după scăderea rezistenței arterei pulmonare, ceea ce duce la scăderea presiunii din artera pulmonară și deci la o irigație ventriculară stîngă sub presiune insuficientă.

Zona miocardică irigată de coronara stîngă devine ischemică, cu excepția unei minorități de cazuri în care se dezvoltă o circulație colaterală din artera coronară dreaptă. Dimensiunile mici ale colateralelor nu permit o perfuzie miocardică corespunzătoare.

Cu timpul aceste colaterale se pot lărgi și prin ele se creează un *shunt* de la coronara dreaptă (aortă) spre coronara stîngă (artera pulmonară). Creșterea fluxului acestui *shunt* retrograd spre artera pulmonară acționează ca o fistulă arteriovenoasă formată din colaterale și artera coronară stîngă, ce „fură" sînge din ventriculul stîng, sporind ischemia miocardului ventriculului stîng.

ECG arată un aspect de infarct antero-lateral întins (inversarea sau turtirea undelor T și supradenivelarea ST cu unde Q de necroză vizibile în D_1, aVL și V_3—V_7), precum și semne de hipertrofie VS (unde S adînci în V_3 și unde R înalte în V_6).

De obicei ECG ne ajută să distingem anomalia de emergență a coronarei de fibroelastoză miocardică. În cazurile de dubiu, e utilă vectocardiograma care arată aspect de infarct miocardic anterolateral. Echocardiograma seamănă cu aceea din fibroelastoză.

Sînt și forme atipice, pentru că anomaliile pot fi incomplete sau topografia lor neobișnuită.

Radiografia arată cardiomegalie mai ales pe seama ventriculului stîng. Irigația pulmonară e normală în afară de insuficiența cardiacă congestivă, cînd irigația e crescută.

De aceea, diagnosticul va fi suspectat ori de cîte ori apar unde Q de necroză (a căror adîncime de peste 4 mm are mai mare valoare decît lărgimea lor) și o supradenivelare ST.

Sugarii cu emergență anormală a arterei coronare stîngi prezintă fie insuficiență cardiacă, fie atacuri anginoase, în timpul cărora copilul țipă, are extremități reci și umede și un facies anxios. Aceste crize țin cîteva minute, după care copilul redevine absolut normal. În genere creșterea copiilor e normală, spre deosebire de copiii cu fibroelastoză endocardică. La examen, mulți copii au suflu sistolic apical de gradul I—III.

Celelalte semne obiective eventuale (raluri bronșice, puls arterial slab, hepatomegalie) țin de insuficiența cardiacă congestivă. Cazurile dificile sînt la copiii mai mari, examinați la mai mult timp după accidentul revelator pentru cord mare sau insuficiență mitrală, în aceste cazuri stigmatele ECG de necroză miocardică s-au atenuat cu timpul (undele Q sînt mai mici decît 4 mm în D_1 și aVL) sau nu pot apărea din cauza unui bloc de ramură stîngă. În aceste cazuri, diagnosticul (incorect) este de miocardopatie idiopatică.

Cateterismul cardiac poate fi normal.

Certitudinea diagnosticului se obține prin aortografie retrogradă a aortei ascendente în regiunea suprasigmoidiană.

În acest caz numai coronara dreaptă se opacifică din aortă și este dilatată. Se mai opacifică și vase colaterale spre vîrful cordului. După aceea se opacifică și coronara stîngă (pe calea colateralelor) și materialul opac intră în artera pulmonară. Timpul de tranzit din aortă spre trunchiul pulmonarei este rapid (0,5 sec.). Din cauza acestui timp rapid de tranzit se poate rata diagnosticul (dacă filmul este luat la interval mai mare, ambele coronare apar opacifiate, cea stîngă însă prin colaterale).

Angiografia ventriculului stîng arată dilatare și contractilitate redusă a ventriculului stîng. Poate fi prezentă și regurgitarea mitrală.

Prognosticul este sever în caz de debut foarte precoce (înainte de 4 luni), de colaps cardiogen, de cardiomegalie și de suflu sistolic, de insuficiență mitrală.

La necropsie, ventriculul stîng (adesea și atriul stîng) prezintă și fibroelastoză endocardică (Moller, Neal). Și mușchii papilari ai ventriculului stîng prezintă infarct miocardic. Corzile tendinoase sînt scurte și marginile valvei mitrale sînt îngroșate. Atriul stîng poate fi lărgit. Prin aceste modificări anatomo-patologice se explică sulfurile de regurgitație mitrală.

Dacă copilul supraviețuiește primele 8 luni există 2 riscuri: degradarea funcției cardiace și moartea subită.

b) *Alte anomalii ale arterelor coronare* sînt mult mai rare: atrezia ostială (ca la nou-născut), emergența anormală a arterei coronare drepte, sistem de 3 coronare (dintre care una iese din artera pulmonară).

Spre deosebire de originea anormală a coronarei stîngi care este o anomalie zgomotoasă din punct de vedere clinic, emergența coronarei drepte din artera pulmonară este o descoperire incidentală necroptică. Deosebirea se explică prin faptul că artera coronară stîngă irigă miocardul ventriculului stîng, care are de executat un travaliu mult mai intens.

În toate cazurile diagnosticul e posibil prin aortografie.

c) *Malformațiile obstructive stîngi* joacă un rol important în apariția unei ischemii miocardice la sugar (coarctația de aortă, stenoza aortică). Diagnosticul este posibil prin angiocardiografie.

• *Boli dobîndite.* a) *Miocarditele acute, formele pseudonecrotice:* e vorba de o complicație a bolii care duce la o necroză întinsă, ce contribuie la dischinezie miocardică severă.

b) *Maladia Kawasaki* trebuie luată în discuție în caz de semne de infarct miocardic la sugar. Foarte frecventă în Japonia, cunoscută însă și în Europa, ea interesează mai ales copiii de sex masculin, între 6 luni și 2 ani. Este o afecțiune inflamatorie asemănătoare formelor juvenile de panarterită nodoasă.

În 20% din cazuri se constituie anevrisme arteriale în 15—30 de zile după debutul bolii, condiționînd elementul de gravitate al bolii. Anevrismele au predilecție pentru coronare, ca și pentru alte artere de calibru mediu. Aceste anevrisme pot regresa, dar se pot complica cu o boală trombo-embolică, ce duce — în cazul coronarelor — la infarct miocardic.

Diagnosticul se evocă în prezența semnelor de infarct miocardic la un copil care a avut sindrom adeno-cutaneo-mucos caracteristic.

În aceste situații se vor căuta anevrisme prin palparea arterelor (în special axilare) și calcificări însoțite pe traiectul coronarelor (pe radiografie simplă).

Diagnosticul este asigurat prin echocardiografie bidimensională și aortografie retrogradă.

Redăm mai jos semnele principale ale bolii și frecvența lor relativă:

Febră	ridicată (39°—40°) prelungită (5—15 zile) rebelă	95% din cazuri
Conjunctivită bilaterală		90% din cazuri
Buco-faringită		80% din cazuri
Exantem	eritem palmo-plantar edem indurat al extremităților descuamație (tardivă) a extremităților *rash* scarlatiniform	90% din cazuri
Adenopatii cervicale		75% din cazuri
Sindrom inflamator biologic (VSH > 50 mm/oră)		70% din cazuri
Polinucleoză		50% din cazuri

c) O altă boală care realizează un aspect clinic și ECG de infarct miocardic la sugar este *mucoviscidoza* (Dupuisce.). Boala poate avea aspectul unei insuficiențe cardiace severe.

La necropsie se găsește o scleroză miocardică în bandă și focare de necroză (fără atingerea trunchiului arterei coronare). Mecanismul este necunoscut.

Tratamentul, în cazurile severe, este cel al unui colaps cardiogenic.

În cazurile mai puțin grave: a) oxigenoterapie (mai ales la nou-născut); b) corectarea acidozei și hipoglicemiei; c) tratament diuretic (furosemid) pentru reducerea presarcinei;

d) Tratament tonicardiac (digoxină). Uneori, este necesară pentru cîteva zile, ventilație artificială cu presiune pozitivă (intermitentă sau continuă).

În cazurile rebele la măsurile precedente:

— substanțe vasodilatatoare (pentru reducerea postsarcinei): nitroprusiatul de Na în perfuzie venoasă continuă 1—8 mcg/kg/minut.

Vasodilatarea patului venos pulmonar — care apare uneori paralel cu vasodilatația sistemică — necesită o supraveghere strictă a presiunilor de umplere (cateter intraatrial stîng sau cateter arterial pulmonar blocat în poziție „capilară").

În *miocarditele acute severe* și în alte miocardite ischemice severe se recomandă heparina în faza inițială a bolii, cînd riscul emboligen (tromboză coronară) este mare din cauza hipokineziei cardiace, a posibilităților de irigație embolică.

În *maladia Kawasaki* nu se prescriu corticoizi, ci aspirină 30—100 mg/kg/zi, pe durata febrei, apoi 30 mg/kg/zi, timp de 2 luni după dispariția febrei. În cazul diagnosticării unui anevrism coronar, aspirina e prescrisă indefinit (20 mg kg/zi) în asociație cu substanțe antiagregante plachetare (Persantin), mai ales în cazurile inflamatorii cu hipertrombocitoză.

Tratamentul cu heparină este indicat numai în caz de infarct.

Tratamentul chirurgical are indicații în malformațiile obstructive (coarctația sau stenoza mitrală).

Rolul chirurgiei în tratamentul emergenței anormale a coronarei stîngi este controversat (Moller-Neal).

În ischemia și necroza miocardică prin nașterea ectopică a arterei coronare stîngi se recomandă (după tratamentul cu digitală și diuretice) reimplantarea coronarei anormale în aortă, direct sau prin intermediul unui grefon arterial. Vîrsta optimă pentru acest tip de intervenție este de 2 ani. În cazurile în care boala e prost tolerată, intervenția poate fi mai precoce, dar cu risc operator mai mare.

Mai demult se recomanda ligatura arterei coronare stîngi, pentru a elimina shuntul de la stînga la dreapta prin sistemul colateralelor arterelor coronare. Acest procedeu, care elimină fistula arteriovenoasă formată de coronara stîngă și de colateralele sale, ameliorează perfuzia miocardului VS. Rezultatele au fost considerate satisfăcătoare de unele școli medicale (dimensiunile cordului scad, insuficiența cardiacă congestivă dispare, deși ECG și vectocardiografia persistă în a arăta semne de infarct miocardic).

Observațiile au arătat că pacienții cu *shunt* moderat stînga-dreapta coronarian au un prognostic relativ bun. De aceea conduita actuală constă în urmărirea atentă a copiilor cu această malformație și indicarea intervenției numai în caz că anomalia devine din ce în ce mai prost tolerată. În acest caz, în prezent, se preferă operație de by-pass (reimplantarea coronarei stîngi în aortă).

În maladia Kawasaki — s-au făcut tentative de pontage coronar, cu rezultate neconvingătoare.

BIBLIOGRAFIE

1. AINGER L. E. — Mitral and aortic valve incompetence in endocardial fibroelastosis — *Amer. J. Cardiol.* — 1971; 28; 2; 309—316.
2. BABAND MARIE-NÖEL — Contribution à l'étude anatomo-clinique de la fibro-élastose endocardique primitive de l'enfant, — Thèse — Paris, — 1973.
3. BATISSE A., FERMONT L., KACHANER J. — Myocardiopathies „dégénératives" de l'enfant. *Ann. Pediat.* — 1981; 28; 5; 351—353.
4. BRANCH G. L., CASTKE R. F. — Tromboembolic complications in primary endocardial fibroelastosis, *J. Pediatr.* — 1969; 69; 3; 250—256.
5. CHEN S., THOMPSON M. W., ROSE V. — Endocardial fibroelastosis: family studies with special reference to counseling, — *J. Pediatr.* — 1971; 79; 4; 385—391.
6. CHRISTIAENS L., DUPUIS C., NUYTS J. P. DELAMEZ H. — Le prognostic de la fibro-élastose, — *Arch. Mal. Coeur* — 1965; 58; 11; 1616—1637.
7. COOLEY D. A., LEACHMAN R. D., HARKEN D. E. — Operative treatment of hypertrofic obstructive cardiomyopathy, — *Amer. J. Cardiol.* — 1974; 34; 1; 117—121.
8. HARRIS L. C., POWEL G. B., BROWN O. W. — Primary miocardial disease, — *Ped. Clin. N. Amer.*, 1978, 25, 4.
9. HASTREITER A. R., FISHER E. A. — Endocardial fibroelastosis, — In Heart disease in infants, children, and adolescents, II edition Ed. Williams & Willkins, Baltimore — 1977; 496—505.
10. KACHANER J., BATISSE A, FERMONT L., LANDAU J. F. — Myocardiopathies de l'enfant — Définitions, classifications, cadres — *Ann. Pediat.* — 1981; 28; 5; 311—313.
11. KACHANER J., BATISSE A, FERMONT L., PIECHAND J. F., RIBIERRE M. — Myocardiopathies „métaboliques" de l'enfant — *Ann. Pediat.* — 1981; 28; 5; 345—350.
12. LAMY M., ROYER P., FRÉZAL J., REY J. — Malladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant, — Ed. Masson, Paris — 1968.
13. LERNER A. M., WILSON F. M. — Coxsackie virus neurocardiopathy, — *J. Infect. Dis* — 1969; 120; 6,: 496—501.
14. PIECHAND J. F., FERMONT L., KACHANER J. — Myocardiopathies secondaires d'origine ischémique — *Ann. Pediat.*, 1981; 28; 5; 331—337.
15. PERINNEC J., HATT P. Y. — Documentation histopathologique des myocardiopathies de l'enfant — *Ann. Pediat.* — 1981; 28; 5; 331—337.
16. PERNOT C., HOFFEL J. C., HENRY M., GENGLER L. — La sténose aortique sous-valvulaire fibreuse. Étude angiocardiographique, contribution au diagnostic et à l'indication opératoire, — Cooer — 1975; 6; 137—149.
17. RIBIERRE M., LANDAU J. F., FERMONT L., BATISSE A., KACHANER J. — Myocardites aiguës infectieuses, — *Ann. Pédiat.* — 1981; 28; 5; 339—343.
18. RYTEL M. W. — Interferon response during Coxsackie B_3 infection in mice. The effect of cortison — *J. Infect. Dis.* — 1969; 120; 6; 379—382.
19. SOKOLOW M., ILROY Mc. MALCOLM — Clinical cardiology, — Lange Medical Publications — 1979, Los Altos, California.
20. STAMATE MIRCEA — Fibroelastoza endomiocardică — incidență, etiopatogenie, studiu anatomo-clinic și tratament, — Teză de doctorat — București — 1979.

3.7. BOLILE PERICARDULUI

MIRCEA MAIORESCU, CONSTANȚA DRAGOMIR

3.7.1. PERICARDITE

Etiologie. La copil, apariția pericarditei are loc ca o manifestare a unei boli generalizate și mai rar ca un proces izolat. Majoritatea circumstanțelor în care se dezvoltă pericardita sînt: reumatismul articular acut, infecțiile (virale, bacteriene, tuberculoase, fungice, parazitare); artrita reumatoidă, lupusul eritematos diseminat, uremia, boli neoplazice, radiații, thalasemie, traumatisme, sindrom postpericardotomie, anemie hipoplastică congenitală, ataxie Friedreich, colită ulceroasă.

Fiziopatologie. Cunoașterea relațiilor anatomice ale pericardului sînt esențiale pentru înțelegerea patologiei și fiziopatologiei pericarditelor. Acest învelis semitransparent acoperă cordul și porțiunea proximală a marilor vase; are două foițe: viscerală și parietală, între ele găsindu-se un spațiu virtual — cavitatea pericardică — unde la copilul normal există aproximativ 10 ml lichid clar, seros. Pericardul este în contact direct cu pleura, mediastinul și organele acestuia.

Efectele fiziopatologice ale pericarditei depind de competența miocardului subiacent (de multe ori inflamat și el), de natura, volumul și viteza cu care se acumulează exsudatul. Inflamația pericardului determină o acumulare de lichid în cavitatea pericardică; natura acestuia variază cu etiologia, putînd fi seros, serofibrinos, purulent sau hemoragic. O dată cu inflamarea și/sau infecția pericardului, volumul lichidului pericardic crește rapid (pînă la 100—200 ml), determinînd creșterea presiunii intrapericardice, ce poate produce tamponada și scăderea debitului cardiac. Cînd rata de secreție a lichidului pericardic depășește pe cea de absorbție, acesta se acumulează. Dacă creșterea lichidului se face lent, toleranța este mai bună (ca urmare a capacității de „întindere" a pericardului parietal), iar dacă este bruscă are consecințe asupra cordului, determinînd scăderea debitului cardiac și insuficiența cardiacă hipodiastolică.

Prin abolirea gradientului de presiune normal între venele pulmonare și atriul stîng, precum și a celui de o parte și de alta a valvelor atrio-ventriculare, se produce scăderea debitului cardiac.

Cînd presiunea intrapericardică atinge nivelul critic de 10—15 mm Hg, presiunea sistolică scade abrupt și pacientul poate muri.

Creșterea presiunii intracardiace interferează cu umplerea ventriculară și valvele atrio-ventriculare se închid prematur, ceea ce conduce la scăderea debitului bătaie, debitului cardiac și presiunii sistolice. În apariția scăderii debitului cardiac și deci a insuficienței cardiace are rol și scurtarea mai marcată a fibrei miocardice care rezultă din terminarea prematură a diastolei. Acest cerc vicios poate fi intensificat de o scădere a circulației coronare, secundară scăderii debitului cardiac. Există unele mecanisme compensatorii în tamponada cardiacă: un reflex vasoconstrictor care este o încercare de a suporta scăderea presiunii sanguine: creșterea presiunii venoase ce ajută la creșterea umplerii diastolice a ventriculelor; cel mai eficace mecanism este creșterea debitului cardiac, secundar tahicardiei. Uneori, efectele acestui ultim mecanism sînt limitate de scăderea umplerii ce rezultă din alura cardiacă prea rapidă.

Aceste semne nu trebuie „corectate" terapeutic: de ex. venesecția (pentru scăderea presiunii venoase), digitala (pentru scăderea alurii ventriculare) pot fi periculoase. Tratamentul tamponadei este unul singur: evacuarea lichidului.

Pulsul paradoxal este adeseori prezent la bolnavii cu tamponadă acută.

La subiectul normal, scăderea presiunii pulsului în timpul inspirației este obișnuit mai mică de 8—10 mm Hg, pe cînd în tamponadă, din cauza motivelor descrise mai sus, aceasta este mai mare de 10 mm Hg și este definitorie pentru pulsul paradoxal, care se simte la palparea pulsului și este confirmat prin sfingmomanometrie. Acesta este prezent și în pericardita constric-

tivă, dilatația cardiacă, bolile pulmonare obstructive (emfizem, astm), uneori la bolnavii cu ventilație mecanică sau la cei cu cardiomiopatie. Mecanismele de scădere a debitului cardiac în pericardita constrictivă sînt asemănătoare. În evoluțiile tardive, suferința miocardului care se adaugă joacă un rol important în scăderea performanței cardiace.

Tabloul clinic: primul simptom al pericarditei este durerea precordială care are următoarele caractere: este „ascuțită" (ca un junghi), localizată în hemitoracele stîng, cu iradiere în umăr, accentuată de inspirația profundă și considerabil diminuată de poziția șezînd; se datorează nu iritației pericardului, ci iritației diafragmului și pleurei.

Tusea și febra se pot asocia la disconfortul toracic; prezența altor simptome (dispnee, geamăt, ortopnee) sau semne, depinde de asocierea cu interesarea altor organe și de etiologia bolii.

Examenul fizic ne furnizează date variabile cu cantitatea de lichid. Dacă lichidul acumulat este în cantitate mică, zgomotele cardiace sînt normal percepute; jugularele nu sînt turgescente. Frecătura pericardică caracteristică este prezentă, cu sediul între *apex* și marginea stîngă a sternului (în afara focarelor de auscultație ale cordului); nu se propagă, este superficială și variabilă cu respirația și poziția bolnavului, fiind independentă de zgomotele cardiace. Se aude mai bine cînd bolnavul e în ortostatism, cu toracele aplecat înainte. E greu de diferențiat uneori de un suflu diastolic. Sincronismul cu respirația sugerează o frecătură pleuro-pericardică. Dacă revărsatul pericardic este în cantitate mare, matitatea cardiacă este mărită, zgomotele cardiace sînt asurzite și frecătura pericardică absentă.

Mărirea matității precordiale se poate însoți de un sindrom pseudopleuretic al bazei hemitoracelui stîng — la vîrful scapulei stîngi — (semnul Pins-Ewart, constînd din matitate, suflu, diminuarea murmurului vezicular, egofonie, modificări ce se produc prin comprimarea bazei plămînului stîng). În ciuda măririi cordului, șocul apexian este hipodinamic. Matitatea cardiacă crește în decubit la baza cordului și se reduce în ortostatism (prin deplasarea în jos a lichidului). În spațiul al V-lea intercostal drept apare o matitate (semnul Rotch). Unghiul cardiofrenic drept devine obtuz la percuție.

Semnele de suferință a cordului țin de comprimarea acută a acestuia și se traduc prin: tahicardie, turgescență și pulsatilitate a jugularelor, puls paradoxal, hepatomegalie, cianoză și edem, hipotensiune arterială, stare de șoc.

Examenul radiologic. În prezența revărsatului pericardic umbra cardiacă este mărită, cu diametrul transversal lărgit și pedicului vascular scurt (fig. 3.214).

Aspectul opacității este de „carafă". Marginile umbrei nu sînt animate de pulsații, iar retracția sistolică a vîrfului este foarte slabă. Unghiurile cardiofrenice devin obtuze. În pericardita constrictivă, inima pare mică și se pot observa calcificările pericardice. Cîmpurile pulmonare sînt clare, fără semne de congestie (fără stază hilară) semn distinctiv față de o insuficiență cardiacă la un copil cu cardiomegalie.

Examenul electrocardiografic. Se notează anomalii ale segmentului S—T și ale undei T. La începutul bolii se constată prelungirea intervalului S—T și ascuțirea undei T, pentru ca ulterior să se producă normalizarea S—T și aplatizarea undei T, care poate deveni negativă (se poate menține negativă mai multe săptămîni sau luni, după ce a dispărut orice semn de pericardită).

Complexul QRS are voltaj scăzut. Aceste modificări nu sînt, însă, specifice pentru pericardită.

Examenul echocardiografic a devenit unul din cele mai sensibile teste pentru evaluarea existenței și progresiei revărsatului pericardic. Normal,

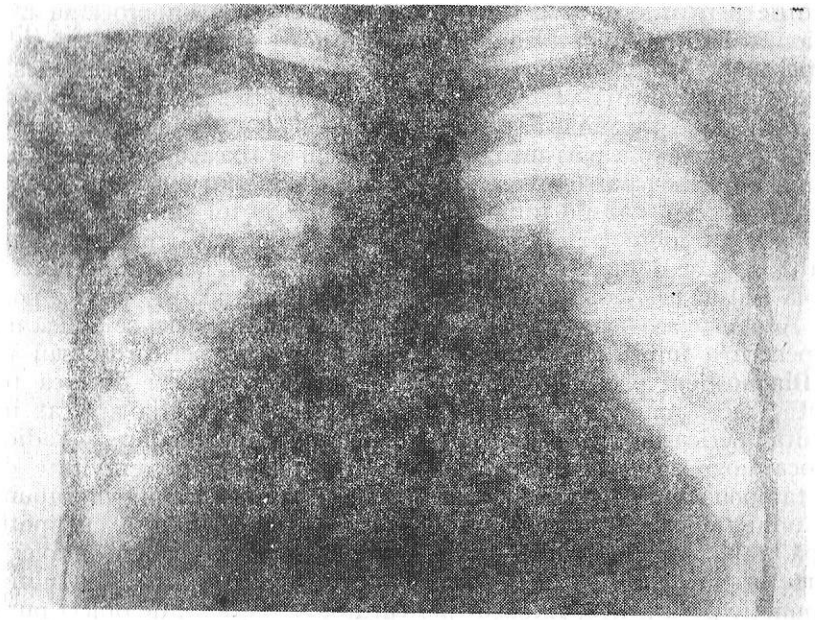


Fig. 3.214. — Pericardită cu revărsat pericardic. Radiografie cardiopulmonară a unui copil de 15 ani.

pericardul este strîns aderent de epicard și cele două foițe nu pot fi separate prin examenul cu ultrasunete. În caz de pericardită se notează un spațiu liber (clar) între epicard și pericard; acest spațiu clar se înregistrează retrocardiac, în spatele ventriculului și atriului stîng pentru revărsatele posterioare și anterocardiac, între peretele toracic și ventriculul drept, pentru cele anterioare. Prezența ambelor spații (anterior și posterior) indică o colecție lichidiană mare.

Examenul scintigrafic poate da relații privind existența revărsatului pericardic.

Cateterismul cardiac arată creșterea presiunii pulmonare (capilare) și atriale drepte. Presiunea în artera pulmonară și ventriculul drept este normală sau moderat crescută. Prin *angiografie* se pune în evidență o opacitate extracardiacă (între substanța de contrast din atriul drept sau ventriculul drept și marginile siluetei cardiace). Așa se face diagnosticul de certitudine cu o cardiomegalie.

Punctia pericardului permite diagnosticul etiologic prin examenul citologic și bacteriologic al lichidului extras. Cînd este necesară, se practică în punctul Dieulafoy (spațiul al II-lea intercostal stîng, puțin în afara șocului apexian), punctul Rotch (spațiul al IV-lea sau al V-lea intercostal stîng, la 1—2 cm de marginea stîngă a sternului) sau cînd se bănuie o canti-

tate mare de lichid, în special purulent, în punctul Marfan (unghiul dintre apendicele xifoid și marginea mediană a rebordului costal din partea stîngă). Pacientul stă în poziție ridicată (șezîndă sau semișezîndă în unghi de 40°—60° față de orizontală), rezemat de pat sau pernă. Se va respecta o strictă asepsie (chirurgicală). Se injectează pacientului morfină subcutan cu 15' înainte de pericardocenteză. Se face anestezie locală cu procaină 2% și se punctionează cu un ac cu bizoul scurt la care este atașată o seringă de 20 cc. Direcția acului (cînd puncția se face în spațiul 5 intercostal stîng) este spre dreapta și spre coloana vertebrală; în cazul punctiei paraxifoidiene, direcția acului e în sus, spre umărul stîng, la un unghi de 30° cu suprafața ventrală a corpului. După ce a pătruns în pericard, acul se fixează cu o clamă la piele, pentru a împiedica pătrunderea sa în miocard. Se scot 20—40 ml lichid pentru diagnostic; în caz de tamponadă, se scot 150 ml sau mai mult (caz în care e util un robinet cu 3 căi, pentru a împiedica pătrunderea aerului în pericard, cînd se detașează seringa de ac). În timpul pericardocentezei se va controla pulsul (pericol de aritmii), tensiunea arterială și, dacă e posibil, și ECG. Acul este scos cu o mișcare rapidă și la locul punctiei se aplică un tampon, pentru a împiedica intrarea aerului în spațiul pericardic sau pleural.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe semnele clinice: durerea toracică violentă, accentuată de respirație și ameliorată de poziția aplecat în față, frecătura pericardică și pe investigațiile complementare — radiologice, electrocardiografice și echocardiografice. Diagnosticul de gravitate cu prezența tamponadei ce reprezintă o compresiune acută a inimii, presupune existența unui tablou clinic dominat de colaps, dispnee intensă cu lipotimie și sincopă, tahicardie, scăderea tensiunii arteriale. Diagnosticul etiologic este în parte orientat de vîrstă, dar se bazează și pe examenul lichidului extras prin punctie pericardică. La sugar pericardita este rară și de obicei purulentă, în tabloul clinic predomină atingerea severă a stării generale cu febră, tulburări digestive și semne de detresă respiratorie (tabelele 3.43 și 3.44).

Diagnosticul diferențial cel mai dificil este cu o cardiomegalie prin boală miocardică. În ambele există semne comune: (1) insuficiență cardiacă; (2) cord mare, cu pulsații slabe, fără sufluri și cu zgomote asurzite și (3) modificare în segmentul S—T și unda T, pe ECG (A. Nadas).

Dacă frecătura pericardică e prezentă, diagnosticul este clar. Pulsul paradoxal pledează mai degrabă pentru pericardită (deși se întîlnește și în boală miocardică).

Radiografia toracică arată congestie venoasă hilară în cazul cardiomiopatiei, în timp ce în pericardită cîmpurile pulmonare sînt relativ clare (în raport cu cardiomegalia). În caz de dubii, se dă tratament decongestiv intens 1—2 zile (digitală, diuretice) și se urmărește umbra cardiacă, tensiunea arterială, starea bolnavului. Dacă nu apare o ameliorare rapidă cu acest tratament, se va face pericardocenteză.

3.7.1.1. PERICARDITA REUMATISMALA

Reprezintă o componentă a pancarditei reumatismale; frecvența acestei etiologii este în scădere netă în țările cu nivel înalt socio-economic.

Diagnosticul etiologic se bazează pe următoarele argumente:

— *Circumstanțe de apariție*: RAA nu intră în discuție înainte de vîrsta de 4—5 ani.

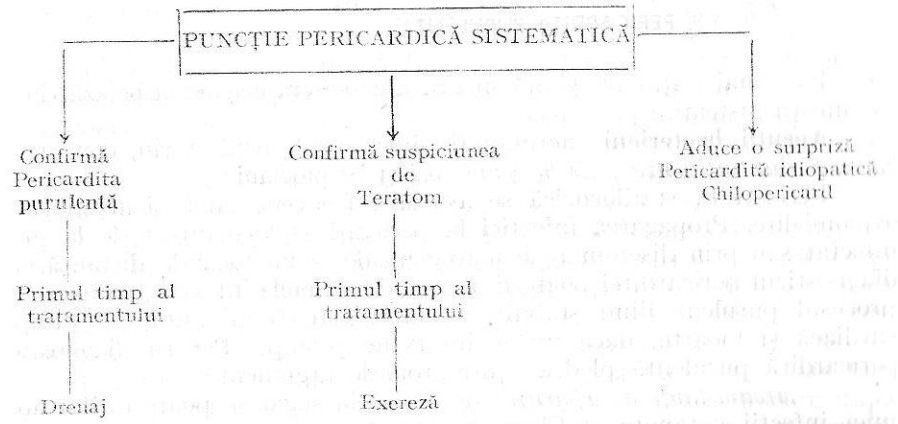
— *Anamneza* decelează o angină cu 2—3 săptămîni înainte; natura streptococică poate fi sugestivă (angină eritemato-pultacee cu disfagie, febră, adenopatie cervicală); mai rar sînt antecedente de scarlatină ce datează de 2—3 săptămîni.

— *Clinic*, se poate nota o atingere atriculară francă (artrită) sau frustă (artralgii) și mai rar coree; identificarea semnelor de endocardită și/sau miocardită (mai rar pericardită). În pericardita reumatismală există aproape obligatoriu un suflu sistolic apical puternic (A. Nadas).

Tabelul 3.43

Diagnostic etiologic al epanșamentului pericardic la copilul mic

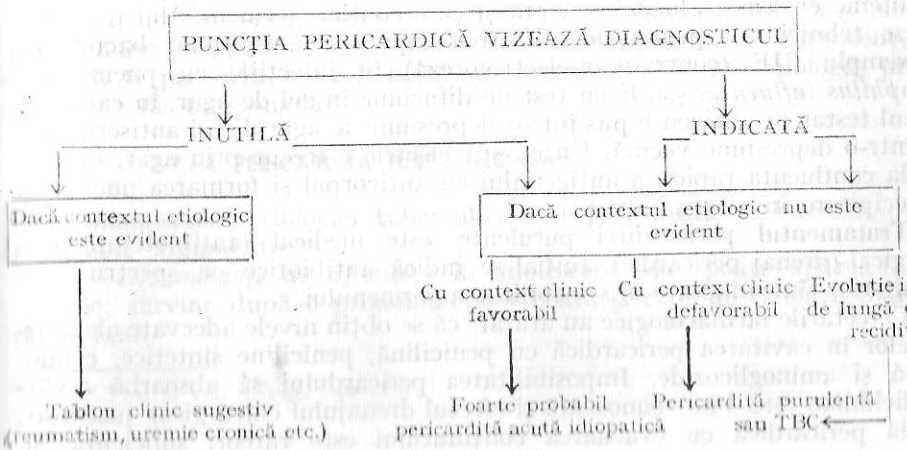
NOU-NĂSCUT ȘI SUGAR



Tabelul 3.44

Indicațiile punctiei „diagnostice" în pericardita copilului mare

COPILUL MARE



— *Argumentele paraclinice* sînt esențiale cînd pericardita este clinic izolată (modificări radiologice, electrocardiografice). Examenul biologic furnizează argumente majore de două categorii: existența sindromului inflamator (anemie moderată, hiperleucocitoză cu polinucleoză neutrofilă, creșterea importantă a VSH, hiperfibrinemiei și creșterea alfa$_2$-globulinelor); existența sindromului de infecție streptococică cu prezența streptococului β-hemolitic în exsudatul faringian și creșterea semnificativă a anticorpilor serici, a antistreptolizinei (ASLO) și/sau a altor anticorpi antistreptococici.

Puncția pericardică este practic inutilă, ea extrăgînd un lichid serofibrinos, steril. Evoluția contribuie la stabilirea diagnosticului (regresie rapidă sub corticoterapie).

Tratament: vezi la RAA, pag. 960.

3.7.1.2. PERICARDITA PURULENTĂ

Este mai puțin frecventă în era antibioterapiei. Se asociază de obicei cu infecții sistemice

Agenții bacterieni incriminați sînt: stafilococul auriu, pneumococul, *haemophilus influenzae, Escherichia coli* și b. piocianic.

Pericardita stafilococică se asociază frecvent unei pleurezii sau unei osteomielite. Propagarea infecției la pericard se face direct de la plămînul infectat sau prin diseminare hematogenă de la un focar la distanță. Inițial, diagnosticul pericarditei poate fi ascuns de semnele infecției primare. O dată procesul purulent fiind stabilit, evoluția este fulminantă, cu tamponadă cardiacă și moarte, dacă nu se intervine prompt. Pentru diagnosticul de pericardită purulentă pledează următoarele argumente:

— *circumstanțe de apariție*: de obicei la sugar se poate întîlni noțiunea unei infecții cutanate stafilococice recente;

— *argumente clinice:* coexistența unui focar bacterian (pneumonie, pleurezie) sau un sindrom septicemic cu punct de plecare urinar;

— *argumente paraclinice:* sînt esențiale, radiografia toracică poate evidenția modificări pleuropulmonare, creșterea opacității cardiace; hemograma relevă o hiperleucocitoză importantă cu polinucleoză neutrofilă; puncția pericardică confirmă prezența revărsatului purulent, bogat în polinucleare, cu proteine crescute, glucoză scăzută și care conține germeni. Mai recent se folosesc tehnici noi pentru identificarea rapidă a antigenelor bacteriene, de exemplu CIE (contraimun-electroforeză) în infecțiile cu pneumococ, *haemophilus influenzae* ș.a. E un test de difuziune în gel de agar, în care specimenul testat ca antigen e pus într-o depresiune a agarului și antiserul specific într-o depresiune vecină. Un curent electric e trecut prin agar, ceea ce duce la confluența rapidă a antigenului cu anticorpul și formarea unei linii de precipitare în cîteva minute.

Tratamentul pericarditei purulente este medical (antibioterapie) și chirurgical (drenaj pericardic). Inițial se indică antibiotice cu spectru larg, care ulterior sînt adaptate la sensibilitatea germenului.

Cercetările farmacologice au arătat că se obțin nivele adecvate ale antibioticelor în cavitatea pericardică cu penicilină, peniciline sintetice, cefalosporină și aminoglicozide. Imposibilitatea pericardului să absoarbă revărsatul lichidian este bine cunoscută și efectul drenajului chirurgical justificat. Puncția pericardică cu evacuarea conținutului este rareori suficientă și,

pentru a evita evoluția către tamponadă, se impune pericardiotomie anterioară cu tub de drenaj. Durata tratamentului este de 4—6 săptămîni, în funcție de evoluția clinică și paraclinică.

3.7.1.3. PERICARDITA ACUTĂ VIRALĂ (idiopatică)

Termenul de miopericardită pare mai adecvat, întrucît miocardul, epicardul și pericardul sînt afectate simultan.

Diagnosticul se bazează pe următoarele argumente:

— *circumstanțe de apariție*: de obicei la copilul mare; interesarea pericardică poate surveni în timpul unei viroze identificabile (mononucleoză, hepatită virală) sau la cîteva zile după o infecție acută de căi respiratorii superioare (coriză, tuse, conjunctivită); se poate regăsi noțiunea de viroză epidemică în familie și anturaj;

— *argumente clinice*: coexistența unei pneumopatii de aspect viral și/sau revărsat pleural amicrobian, adenopatii, erupție maculoasă cutanată, faringită, conjunctivită și meningită limfocitară. Obișnuit febra este joasă și starea generală nu este alterată. Tamponada cardiacă este rară;

— *argumente paraclinice și de laborator:* leucopenie cu neutropenie și prezența în sînge a mononuclearelor cu citoplasmă bazofilă; etiologia virală postulată în urmă cu 30 ani de Barnes și Burchell, poate fi dovedită în unele cazuri pentru virusuri Coxsackie (grup B), ECHO, adenovirusuri, influenzae etc. Virusul poate fi izolat din sînge, materii fecale și lichidul pericardic. Pentru diagnostic este necesară și determinarea titrului de anticorpi serici la 2 și 4 săptămîni (pentru a fi semnificativ, titrul trebuie să crească de 2—4 ori). Determinarea tipului de anticorpi serici (IgM sau IgG) poate fi utilă. Prezența anticorpilor IgM sugerează că răspunsul imun la virusul respectiv este recent și deci în legătură cu boala. Evoluția se face spre vindecare în 1—8 săptămîni; resutele, uneori repetate, pot apărea descori, după săptămîni, luni sau ani și constituirea unei pericardite constrictive este excepțională.

ECG poate prezenta modificările menționate mai sus, dar poate fi normală în acest tip de pericardită.

Tratamentul este simptomatic. Repausul la pat este imperativ pe o perioadă de cîteva săptămîni. Salicilații vor fi administrați pentru febră și durere, ca și pentru proprietățile antiinflamatorii.

Codeina se indică cînd durerea toracică este importantă, ca și blocarea ganglionului stelat. Corticoterapia este controversată. Pericardocenteza e indicată la pacienții sever bolnavi, pentru a elimina alte etiologii, precum și în caz de tamponadă.

3.7.1.4. PERICARDITA TUBERCULOASĂ *

Diagnosticul etiologiei tuberculoase în pericardită se bazează pe următoarele argumente:

— *circumstanțe de apariție:* la adolescent, dar poate apărea la toate vîrstele; survine după o primoinfecție recentă și care nu datează mai mult de 6 luni;

* Vezi și vol. 4, pag. 749—751.

— *argumente clinice:* interogatoriul poate revela absența vaccinării corecte BCG, un contact tuberculos, o fază prodromală de cîteva săptămîni sau luni (cu astenie, anorexie, febră, transpirații nocturne și scădere ponderală); latența revărsatului pericardic contrastează cu abundența sa; se poate asocia cu alte localizări tuberculoase: pleurale (pleurezie serofibrinoasă), peritoneale, osoase, renale etc.;

— *argumente paraclinice:* radiografia toracică precizează importanța revărsatului, prezența frecventă a adenopatiei mediastinale voluminoase, eventual semne de pleurezie și/sau semne de atingere parenchimatoasă pulmonară; intradermoreacția la PPD (derivat proteic purificat) este frecvent pozitivă; puncția pericardică poate fi indispensabilă, scoțînd un lichid citrin sau serohemoragic și incoagulabil, evocator (bogat în albumină, predomină limfocitele la examenul citologic, cu bacili Koch indetificați rar la examenul direct și mai frecvent prin cultură și inoculare la cobai).

Evoluția spontană se face spre moarte în 80% din cazuri sau spre o pericardită constrictivă, aceasta din urmă începînd de la 2 la 6 luni de evoluție.

Tratamentul se face cu trei tuberculostatice majore (hidrazidă, streptomicină, rimfampicină, ethambutol) din care două cel puțin 18 luni. La debutul bolii se poate asocia și corticoterapie în doze moderate. Regresiunea inițială este a semnelor clinice și radiologice, cu persistența celor electrice, care dispar mai lent.

3.7.1.5. PERICARDITA CU ALȚI GERMENI

Infecțiile micotice incluzînd aspergillus, actinomicete, blastomyces, coccidioides și histoplasma pot determina mai rar pericardite, ca și toxoplasmoza gondi, entamoeba histologica și echinococoza.

3.7.1.6. PERICARDITA ÎN BOLILE GENERALE

Pericardita asociată cu artrită reumatismală (AR) e rară (10% din tabloul complicațiilor cardiace ale acestei boli).

Celelalte tulburări asociate cu AR sînt: insuficiența aortică, insuficiența mitrală, atingerea miocardică, obstrucție vasculară pulmonară. Rareori pericardita poate fi primară și singura manifestare a AR; ea poate fi urmată de artrită abia după cîțiva ani (A. Nadas).

Lupusul eritematos diseminat se poate complica cu o pericardită uscată sau cu revărsat (vezi 3.17.1).

Thalasemia majoră, siclemia și **anemiile hipoplastice** se pot complica cu o pericardită, în general fără revărsat important, dar care recidivează și a cărei etiopatogenie este necunoscută.

Pericardita uremică (brightică): apare în stadiul final al unei insuficiențe renale cronice, ca urmare a iritației chimice a pericardului, secundară perturbărilor metabolice.

În general, nu pune probleme de diagnostic.

Pericardita din boli neoplazice: în boala Hodgkin, limfosarcom și leucemie, ca urmare a invaziei pericardului de procesul neoplazic, poate să apară revărsatul pericardic. Tamponada sau constricția cardiacă pot complica

evoluția bolii. Mai rar, infiltrația pericardului reprezintă manifestarea inițială a bolii și diagnosticul se pune pe evidențierea celulelor neoplazice în lichidul pericardic. Bolnavii cu boli neoplazice pot dezvolta o pericardită și ca urmare a terapiei cu radiații a mediastinului.

3.7.1.7. PERICARDITA CONSTRICTIVĂ

Este mai rară la copil ca la adult și constă din îngroșarea considerabilă a celor două foițe pericardice cu calcificarea acestora realizînd un veritabil bloc care împiedică umplerea cavităților cardiace în diastolă, întreținînd un sindrom de adiastolie. Etiologia este deminată de pericardita tuberculoasă, care în absența tratamentului corect, poate evolua spre constricție în 6—18 luni, alteori în cîteva săptămîni în caz de epicardo-pericardită subacută. Alte etiologii sînt mai rare: pericardita purulentă, pericardita postradioterapie, excepțional cea virală sau lupică. În afara cauzelor citate, pericardita constrictivă poate apărea fără o boală care s-o preceadă sau o boală sistemică generalizată.

Simptome și semne. Forma tipică se caracterizează prin dispnee de efort și o întîrziere staturo-ponderală importantă.

Tabloul clinic dominant este cel al sindromului Pick, o veritabilă cirozâ cu hepatomegalie importantă și cu marginea inferioară tranșată, splenomegalie, ascită și edeme la membrele inferioare; se asociază un sindrom de hipertensiune venoasă în teritoriul cav superior ce determină turgescența jugularelor, eritrocianoză și buhăiala feței.

Auscultația cordului poate evidenția o vibrație pericardică imediat după cel de-al doilea zgomot.

Radiologie, inima apare mică cu marginea stîngă rectilinie și cinetică practic nulă; evidențierea calcificărilor este mai rară ca la adult, dar e posibilă pe clișeele oblice și transverse ca și pe tomografii.

Electrocardiograma arată um microvoltaj al complexelor QRS și aplatisarea undei T în toate derivațiile; în 75% din cazuri apare aspectul de hipertrofie auriculară, undă P lărgită și crestată și spre deosebire de adult, nu există niciodată fibrilație atrială.

Alte forme: alături de forma tipică, există forma frustă cu hepatomegalie izolată și forma severă cu hipoalbuminemie marcată determinată de o enteropatie exsudativă secundară hipertensiunii venoase.

Diagnosticul pozitiv: se pune pe tabloul clinic al sindromului Pick și practic e confirmat de apexogramă care înscrie în negativ față de normal și jugulogramă ce arată dispariția depresiunii care succedă undei a, contrastînd cu accentuarea depresiunii la debutul diastolei. Cateterismul cardiac confirmă diagnosticul, arătînd curba presiunii ventriculului drept cu aspectul caracteristic de „Dip-plateau", creșterea rapidă a presiunii în mijlocul diastolei la un nivel egal sau superior celei sistolice. Se observă în plus o creștere a presiunii capilare, cu egalizarea presiunii diastolice începînd cu capilarele pînă la venele cave.

Diagnosticul diferențial: se face cu cardiomiopatia cronică constrictivă, unde echocardiografia și cateterismul cardiac au rol esențial.

Prognostic. Tratament: evoluția spontană este gravă, cu exitus în cîțiva ani. Intervenția chirurgicală e singura modalitate terapeutică și constă în pericardectomie. Tratamentul antituberculos este asociat.

3.7.2. REVĂRSATUL PERICARDIC CRONIC IDIOPATIC

Se caracterizează prin absența sindromului inflamator local sau general, atingerea pericardică fiind totdeauna izolată și fără alte localizări seroase. Anatomic, foițele pericardului sînt subțiri și suple, dar pot fi infiltrate de striuri și noduli colesterolici; se mai poate observa un aspect angiomatos în caz de revărsat sanguinolent. Histologic, există în general o fibroză fără alt caracter specific. Absența etiologiei decelabile face parte din definirea acestui tip de revărsat, dar poate semnala posibilitatea asocierii cu o cardiopatie congenitală, în particular o comunicare interatrială sau stenoză pulmonară.

Simptome și semne: cînd revărsatul nu este foarte abundent, nu apar tulburări funcționale; caracterul perfect latent explică de ce poate fi o descoperire radiologică, cu cardiomegalie considerabilă.

Electrocardiograma poate fi normală sau arată microvoltajul complexelor QRS și/sau o discretă diminuare a undei T.

Diagnosticul pozitiv: se face cu ajutorul punctiei pericardice, care extrage un lichid serofibrinos, citrin, sărac în celule și bogat în proteine; mai rar lichidul conține cristale de colesterol și excepțional este lactescent (chilopericard), ce face susceptibilă existența unei comunicări între pericard și vasele limfatice. Înainte de afirmarea caracterului idiopatic al revărsatului se cercetează principalele semne clinice și biologice ale unei hipotiroidii, care este o cauză esențială de revărsat cronic pericardic.

Prognostic. Tratament: evoluția este cronică cu supraviețuire de 5—8 ani; vindecarea este posibilă uneori spontan, alteori după repetate pericardocenteze sau după pericardotomie. Corticoterapia intră în discuție, deși boala nu are caracter inflamator.

3.7.3. PNEUMOPERICARDUL

Această afecțiune nu se întîlnește practic decît la nou-născut (80% din cazuri) ca o complicație a bolii membranei hialine și la sugar, în absența traumatismului.

Modalitatea de penetrare a aerului în cavitatea pericardică rămîne necunoscută. Pneumopericardul este frecvent asociat cu pneumotorax sau pneumomediastin.

Simptome și semne: la nou-născut ca și la sugar se traduce de regulă printr-un sindrom de detresă respiratorie instalată brutal; copilul se află în cursul evoluției bolii membranei hialine (cu ventilație asistată sub presiune pozitivă) la care se observă o agravare a detresei respiratorii. Se apreciază că 10% din pneumopericardele nou-născutului sînt asimptomatice.

Diagnosticul se pune pe datele clinice și examenul radiologic care evidențiază o zonă lineară de claritate între opacitatea cardiacă și marginea dreaptă, stîngă și inferioară a acesteia; inima e normală în formele asimptomatice și miocardia e consemnată în formele simptomatice ale nou-născutului și traduce tamponadă gazoasă.

Prognostic. Tratament: cînd revărsatul este asimptomatic el se limitează în general la supravegherea evoluției cu sau fără diminuarea progresivă a presiunii pozitive reziduale expiratorii și evacuarea pneumotoraxului eventual. Cînd revărsatul e simptomatic gravitatea evoluției impune evacuarea de urgență a aerului prin punctie subxifoidiană cu un ac, prin cateter aspirativ sau prin pericardotomie în caz de eșec al punctiei sau în caz de recidive.

3.7.4. HEMOPERICARDUL

Este rar la copil și diagnosticul se pune cu ajutorul punctiei pericardice. Revărsatul sanguinolent în care hematocritul este peste 35% exclude pe cel serohemoragic din cursul pericarditelor.

Simptomatologia clinică este variabilă, de la colaps cu semne neurologice, în particular convulsii, pînă la moarte subită.

Examenul radiologic al toracelui permite recunoașterea unei cardiomegalii și uneori a unui corp străin metalic.

Electrocardiograma și echocardiograma nu aduc elemente specifice pentru diagnostic.

Punctia pericardică permite punerea diagnosticului extrăgînd lichid sanguinolent, necoagulabil, cu hematocritul egal sau superior celui din sîngele venos. Studiul comparativ al gazelor sanguine în lichidul de punctie și sîngele venos reprezintă metoda de diferențiere a punctiei traumatice a inimii. Presiunea oxigenului este semnificativ mai scăzută și îndeosebi presiunea CO_2 mai crescută în lichidul de punctie față de sîngele venos.

Cauzele hemopericardului sînt multiple și împărțite în: posttraumatice (intervenții chirurgicale cardiace, pulmonare sau ortopedice) și „medicale" (cel mai adesea tumorale — după iradierea mediastinului din bolile neoplazice; coagulopatii; hemopatii maligne; colagenoze; insuficiență renală; pancreatită acută; complicație a pericarditei reumatismale, tuberculoase și virale).

3.7.5. SINDROMUL POSTPERICARDOTOMIE

Se caracterizează prin febră, dureri toracice, revărsat pleural și pericardic, retenție lichidiană, infiltrate parenchimatoase pulmonare. Apare între prima și a doua spătămînă de la intervenția chirurgicală, la aproximativ 15—30% din pacienți. Ca mecanism de producere se pare că e vorba de o reacție de hipersensibilitate la traumatismul chirurgical al pericardului (la sîngele din pericard sau la lezarea miocardului). Semnele nespecifice inflamatorii sînt prezente (leucocitoză, creșterea VSH) și lichidul pericardic seros sau serosanguinolent este steril.

Este o boală de relativ scurtă durată și copiii răspund în general bine la terapia antiinflamatorie cu aspirină și corticoizi.

Tratamentul este menținut 1—3 luni, dar recidivele pot fi întîlnite și la un an după intervenție, necesitînd reintroducerea terapiei. Diagnosticul diferențial cel mai dificil este cu endocardita bacteriană postoperatorie (!).

3.7.6. MALFORMAȚII PERICARDICE

3.7.6.1. APLAZII CONGENITALE ALE PERICARDULUI

Sînt rare și constau din absența pericardului parietal stîng (cel mai frecvent), drept sau diafragmatic; aplazia totală a pericardului a fost de asemenea descrisă. Din punct de vedere embriologic, defectul pericardic

reprezintă un defect de formare a membranei pleuropericardice sau, dacă e diafragmatic, defectul de formare a septului transvers. Se asociază cu alte anomalii congenitale ca hernia diafragmatică și boală congenitală de cord, care domină tabloul clinic.

a) *Aplazia totală* se întîlnește în 9% din cazuri și se asociază adesori cu o coelostomie anterioară. Cînd este izolată poate fi asimptomatică și descoperită la necropsie. Examenul radiologic evidențiază cord global mărit, prin creșterea volumului diastolic.

b) *Aplazia parțială* este mai frecventă și se clasifică în 4 grupe:

— absența unilaterală totală stîngă:	35%
— absența parțială stîngă:	35%
— absența parțială dreaptă:	4%
— breșa diafragmatică:	17%

Aplazia totală a pericardului stîng: inima și plămînul stîng se găsesc într-o cavitate pleuro-pericardică stîngă comună. Această anomalie este de regulă asimptomatică și uneori se precepe un suflu sistolic laterosternal stîng ejecțional. Examenul radiologic arată deplasarea inimii spre stînga cu dispariția marginii drepte și deformarea celei stîngi, arcul mediu alungit și proeminent, incizură profundă între arcul mediu și arcul aortic, mobilitatea anormală a marginii stîngi cu bătăi foarte ample.

Aplazia parțială a pericardului stîng este frecventă. O mică breșă poate trece neobservată, însă cînd există una importantă și sus situată, se însoțește de hernia auriculului stîng prin breșă și poate să preteze la erori de diagnostic cu cardiopatii care determină proeminarea arcului mijlociu stîng. În 30% din cazuri, se asociază cu diverse malformații cardiace: comunicare interventriculară și stenoză de arteră pulmonară stîngă. Poate să se însoțească de semne funcționale ca: dureri toracice de partea stîngă cu caracter pseudoanginos, declanșate de decubit lateral stîng și alteori sincope. Excepțional, au fost descrise cazuri de strangulare a hernici auriculare cu dureri, revărsat pleural și semne electrice de pericardită acută, necesitînd intervenții de urgență. Suflul sistolic la focarul pulmonar și zgomotul 2 întărit pot fi de asemenea întîlnite. Examenul radiologic evidențiază proeminarea părții inferioare a arcului mediu care corespunde auriculului stîng, este pulsatilă și cu mișcări de basculă — semn evocator și regăsit la echocardiografia bidimensională.

Aplazia parțială dreaptă se poate asocia cu obstrucția venei cave superioare prin compresiunea exercitată de plămînul drept ce e herniat în cavitatea pericardică.

Defectul pericardic diafragmatic este însoțit de hernierea organelor abdominale în cavitatea pericardică.

Tratamentul este chirurgical în aplaziile parțiale pentru evitarea hernierii și strangulării atriale stîngi, a sindromului obstructiv al venei cave superioare sau a compresiunii cordului prin organele abdominale. Intervenția constă fie din lărgirea defectului și evitarea riscului strangulării, fie din închiderea acestuia cu o clapă a pleurei mediastinale. În defectul pericardic diafragmatic se reduce conținutul abdominal în poziția normală și se repară defectul diafragmatic.

3.7.6.2. DIVERTICULII PERICARDULUI

Sînt tumori excepționale, alăturate pericardului cu care comunică și sînt formate fie din adevărate chiste, tapisate de cele două foițe pericardice, fie de false chiste prin irigația seroasă printr-un hiatus al pericardului fibros.

3.7.6.3. CHISTELE PLEURO-PERICARDICE

Sînt cele mai frecvente anomalii congenitale ale pericardului. Se situează în mediastinul anterior, în unghiurile cardiofrenice (60% în stînga), sînt de dimensiuni variabile (o lămîie pînă la un cap de făt) și cresc probabil încet, fiind descoperite la copilul mare sau adultul tînăr. Clinic, sînt aproape totdeauna mute. În caz de dimensiuni importante apare durarea toracică și dispneea. Examenul radiologic arată o opacitate paracardiacă ce acoperă unghiul cardiofrenic drept, densă, omogenă, nepulsatilă și neexpansivă. ECG e normală.

Diagnosticul diferențial se face cu opacitățile subdiafragmatice: hernie prin orificiul Larrey, eventrații diafragmatice localizate și cu alte tumori ale mediastinului anterior ca limfangioame, lipoame, chiste bronhogene, etc.

Exereza chirurgicală este indicată în caz de tumoră voluminoasă și cînd bolnavul prezintă semne funcționale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BRADLEY E. C. — Acute benign pericarditis. *Am. Heart. J.* 67; 121, 1964.
2. BATISSE A., FERMONT L. — Pericardites purulentes. La Med. inf., 7; 741., 1981.
3. BATTLE M. — Pericarditis as the initial manifestation of acute leukemia *J. Ped.* 75; 692, 1969.
4. BERNSTEIN B. — Cardiac involvement in juvenile rheumatoide arthritis. *J. Pediat.* 75; 692, 1969.
5. GERSONY W. M., Mc CRANCKEN G. H. — Purulent pericarditis in infancy. *Pediatrics*, 40; 224, 1967.
6. GEORMĂNEANU M. — Pediatrie, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1978.
7. HAGEMAN J. H. — Tuberculosis of the pericardium. *N. Engl. J. Med.* 270; 327, 1964.
8. MOSS A J. — Heart Disease in infants, children and adolescents. Second Ed., Baltimore, 1977.
9. NELSON W. E. — Textbook of Pediatrics, Ed. W. B. Sounders Comp., Philadelphia, Eleventh Ed., 1979,
10. PERELMAN R. — Pediatrie pratique. Flammarion, Paris, 1977.
11. RUSESCU A. — Pediatria, Ed. Didactică și Pedagogică — volum I, București, 1965.

3.8. INSUFICIENȚA CIRCULATORIE ACUTĂ (șocul sau colapsul vascular)

MIRCEA MAIORESCU

Terminologie. Există controverse asupra terminologiei. Deși cei mai mulți cercetători întrebuințează cuvintele șoc și colaps ca sinonime, unii atrag atenția asupra unor deosebiri: șocul ar fi o entitate mai largă *(to shock* = a lovi), în care urmările dezechilibrului circulator pot fi un timp compensate,

înainte de a se decompensa (șoc compensat și șoc decompensat); colapsul *(to collapse* = a se prăbuși) ar reprezenta faza decompensată a dezechilibrului circulator.

Unii clinicieni merg mai departe și socotesc șocul ca un sindrom clinic, ce reprezintă o manifestare a compensării circulatorii în caz de stress (Replogle R. L.).

Definiție: colapsul este o stare care amenință viața, în care procesele vitale sînt profund deprimate din cauza unei irigații (perfuzii) sanguine tisulare inadecvate pentru a susține activitățile celulei sau din cauza incapacității țesuturilor de a utiliza oxigenul și alte substanțe nutritive (în infecții) (Lloyd Mac Lean). Colapsul e de obicei asociat cu o presiune arterială scăzută.

De cele mai multe ori există o reducere absolută a debitului cardiac, dar uneori (în infecții) există nevoi metabolice tisulare crescute cu un debit cardiac normal, sau crescut. În ambele condiții, perfuzia tisulară nu poate satisface nevoile metabolice tisulare.

Hipoperfuzia tisulară (absolută sau relativă) acută și generalizată în părțile active metabolice ale sistemului vascular (organe vitale) are ca urmări leziuni ale organelor, la început reversibile, apoi ireversibile.

Concepții asupra colapsului. Leziunea fundamentală în colaps a fost socotită coagularea diseminată intravasculară (Hardaway, Mc Kay, 1959), apoi hipoperfuzia tisulară (R. C. Lillehei, 1960). Această ultimă concepție este și în prezent acceptată pentru 2 forme de colaps (hipovolemic și cardiogen). Pentru șocul septic, această concepție s-a dovedit insuficientă, întrucît acesta se însoțește deseori cu un debit cardiac crescut și cu o rezistență periferică joasă (colaps cald). În 1971, Wright a arătat că în șocul septic e vorba de insuficiența captării oxigenului din sîngele arterial, ca urmare a unei tulburări în metabolismul celular, indusă de infecție (diferență arterio-venoasă redusă în oxigen). Definiția menționată mai sus are în vedere aceste ultime două concepții (Lillehei și Wright) care sînt considerate fundamentale.

3.8.1. FIZIOLOGIA CIRCULAȚIEI LA COPIL

Rolul specific al circulației este transportul oxigenului și substanțelor nutritive la țesuturi. Fiecare țesut necesită aceste substanțe metabolice pentru menținerea integrității celulare, pentru îndeplinirea funcției specializate și pentru asigurarea creșterii.

Nevoile de O_2 și substanțe metabolice variază de la un organ la altul și în raport cu exercițiul sau starea de boală. Nevoia de substrat metabolic a unui organ se poate modifica rapid de 3—4 ori.

Pentru a asigura aceste nevoi, cordul și circulația periferică trebuie să fie flexibile la nivel central (debitul cardiac trebuie să poată crește sau scădea rapid) și la nivel regional (trebuie să fie posibilă o redistribuție regională a perfuziei organelor).

Debitul cardiac și distribuția regională a perfuziei se pot modifica în cîteva secunde prin control intrinsec și extrinsec.

Controlul intrinsec al debitului cardiac include: a) fenomenul Frank-Starling privitor la contractilitatea miocardului; b) cel al distribuției regionale include vasodilatația periferică (autoreglată).

Controlul extrinsec include: a) controlul nervos al alurii ventriculare și al conducerii atrioventriculare; b) controlul nervos al patului vascular periferic, care modifică rezistența vasculară periferică (o componentă a postsarcinii) și capacitanța venoasă periferică (o componentă a presarcinii).

Arteriolele determină rezistența vasculară periferică (vase de rezistență), capilarele și venele determină capacitatea sau volumul sistemului circulator (vase de capacitanță). Venele conțin 70% din volumul sanguin circulant.

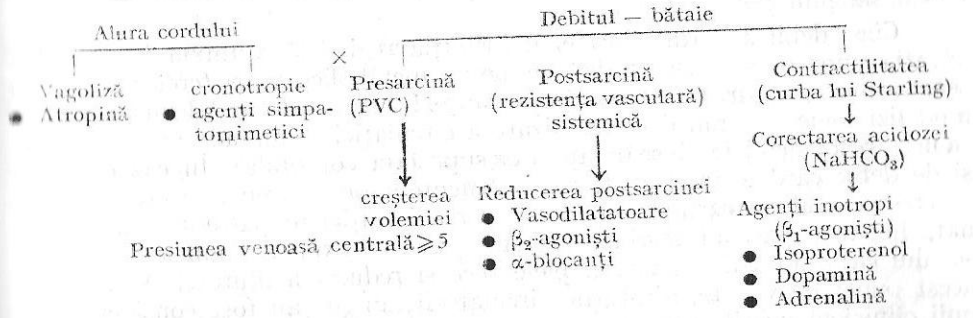
Vasele de rezistență conțin receptori sensibili la catecolaminele endogene: alfa-receptori (ce răspund prin vasoconstricție la catecolamine), beta-receptori (ce răspund prin vasodilatație la catecolamine) (Alquist, 1948).

Vasele de capacitanță sînt controlate numai de receptori alfa.

A. *Debitul cardiac* e definit ca volumul de sînge aruncat de VS *(debitul bătaie)*, înmulțit cu numărul de cicluri de ejecție pe minut *(alura cardiacă)* (tabelul 3.45).

Tabelul 3.45

Factorii debitului cardiac (după Crone)
(pentru folosirea lor în diagnosticul și tratamentul colapsului, vezi textul)



a) *Alura cardiacă* (AC) e sub controlul adrenergic și colinergic (vagal). Creșterea alurii cardiace apare după eliberare endogenă de catecolamine și în caz de creșterea tonusului nervos adrenergic (ex. răspuns reflex după hipotensiune).

Reducerea AC apare cînd crește tonusul vagal (ca răspuns reflex după hipertensiune) sau în hipoxemia severă.

Creșterea AC produce în mod direct o creștere proporțională a debitului cardiac, în vreme ce o scădere a AC nu reduce în mod proporționat debitul cardiac, pentru că volumul bătaie crește.

La copilul mic, debitul cardiac depinde mai mult de AC decît la copilul mai mare și la adult și de aceea, bradicardia e rău tolerată la nou-născut și sugar.

b) Factorii ce determină *debitul-bătaie* sînt: presarcina, postsarcina și contractilitatea miocardică intrinsecă.

Presarcina *(preload* = lungimea fibrelor miocardului la sfîrșitul diastolei) e influențată de întoarcerea venoasă la inimă. Modificările în volumul sanguin circulant și capacitanța venoasă influențează în modul cel mai direct întoarcerea venoasă. Relația presarcinei sau a lungimii fibrei miocardice la sfîrșitul diastolei cu volumul-bătaie este legea Starling.

Postsarcina (afterload) e legată de tensiunea peretelui ventricular dezvoltată în timpul sistolei și e influențată cel mai direct de opoziția la fluxul sanguin (impedanța aortică).

Factorii incluși în impedanță sînt: complianța peretelui arterial și rezistența vasculară sistemică (care e sub control neural și humoral).

Odată cu creșterea rezistenței vasculare sistemice, postsarcina crește, volumul (debitul) bătaie scade și crește munca miocardului.

Contractilitatea miocardului (inotropia pozitivă) poate fi modificată de controlul adrenergic neuroumoral (mai puțin eficient la nou-născut și sugar, la care pe unitatea de miocard e mai puțin țesut contractil).

Influența negativă asupra contractilității miocardice (inotropie negativă) apare în hipoxia severă, hipoglicemie sau acidoză (care pot reduce volumul-bătaie și debitul cardiac).

B. *Distribuția (autoreglarea) regională a fluxului sanguin* e sub control neural și local (autoreglat), încît în condiții de *stress* specific pentru organ (ex. exercițiul, în cazul mușchiului scheletic), fluxul sanguin poate crește.

Cînd debitul cardiac scade, distribuția regională a fluxului păstrează irigația unor organe „centrale" cu nevoi metabolice mari (creier, cord), pe seama unor țesuturi mai puțin importante. La sugar și copilul mic există în mod fiziologic un grad de centralizare a circulației (tonus adrenergic crescut ca urmare a volemiei reduse în raport cu suprafața corporală). În caz de *stress* și de debit cardiac inadecvat, tonusul neuroumoral adrenergic crescut duce la creșterea alurii cardiace și la reducerea irigației în patul vascular cutanat, hepatic, gastro-intestinal și renal ceea ce explică semnele clinice ale șocului ca: tahicardie, paloare, piele rece și reducerea diurezei. Văzute din acest punct de vedere, ajustările circulatorii din șoc au fost considerate de unii clinicieni manifestări de compensare a insuficienței circulatorii.

Cînd insuficiența circulatorie progresează peste limitele compensării, apare hipoxie tisulară, acidoză metabolică și disfuncție a unor țesuturi și organe.

3.8.2. ETIOLOGIE

Simplificînd lucrurile, colapsul se produce prin lezarea uneia din cele trei unități funcționale:

— volumul sanguin (colaps hipovolemic);

— tonusul vascular (colaps vasogen-septic, infecțios);

— activitatea cardiacă (colaps cardiogen).

1. *Colapsul hipovolemic* este cel mai frecvent în pediatrie. Se poate realiza prin pierderi de sînge, de plasmă sau de lichid extracelular. Hipovolemia ce rezultă din aceste pierderi, reduce presarcina ventriculară, ceea ce duce la scăderea debitului-bătaie și a debitului cardiac.

Cele mai frecvente cauze ale hipovolemiei acute la copii sînt următoarele (R. K. Crone):

— Pierderi de sînge: a) traumatisme; b) sîngerare gastro-intestinală c) hemoragie intracraniană.

— Pierderi de plasmă: a) „sindromul permeabilității crescute capilare" *(capillary leak syndrome)* în septicemii și acidoză; b) hipoproteinemie (de diferite cauze); c) arsuri; d) peritonită.

— Pierderi de apă și electroliți: a) vărsături și diaree; b) diureză glicozurică (diabet zaharat); c) insolație.

Hipovolemia duce în mod direct la reducerea perfuziei tisulare. Colapsul hipovolemic e un colaps rece (cu tegumente reci din cauza hipoperfuziei cutanate).

2. *Colapsul cardiogen* e *rar* în pediatrie.

— La nou-născut e reprezentat de malformații congenitale de cord obstructive sau cu *shunt* de la aortă spre pulmonară.

— Împiedicarea umplerii cordului (insuficiență cardiacă hipodiastolică) apare în „pneumotoraxul sub tensiune" (cu supapă), hemopericard, pneumopericard, revărsat pericardic.

— Insuficiența primară a pompei cardiace se asociază cu miocardopatii sau cu tulburări metabolice ca: hipoglicemia, septicemia sau uremia.

— Tulburări de ritm atriale sau ventriculare, ca tahicardia paroxistică atrială, tahicardia ventriculară sau blocul atrioventricular.

— Poate cel mai bun model de colaps cardiogen este acela realizat după operațiile pe cord deschis pînă cînd se reia activitatea cardiacă proprie.

Colapsul cardiogen este o insuficiență cardiacă hipodiastolică, foarte brutală, în care lipsește timpul necesar să apară mecanismele de compensare din insuficiența cardiacă congestivă (vezi capitolul 3.9.)

Și în colapsul cardiogen, scăderea debitului cardiac duce în mod direct la hipoperfuzie tisulară. Colapsul cardiogen e un colaps rece (cu tegumente reci) și congestiv (prin creșterea presiunii venoase centrale = PVC). Foarte rar și din motive necunoscute, el poate fi cu extremități calde.

3. *Colapsul cu rezistență periferică scăzută* (endotoxic, infecțios, septic) este produs printr-o scădere severă în rezistența vasculară periferică (e singurul colaps cald, prin vasodilatație cutanată și creștere concomitentă a capacității venoase). Ca urmare survine o scădere acută a presarcinei și o scădere a debitului cardiac. În final, deci, toate cele trei tipuri de colaps duc la hipoperfuzie tisulară.

Acest tip de colaps (prin scăderea rezistenței vasculare periferice) apare și în anafilaxie (șoc anafilactic*), ingestia accidentală de medicamente ganglioplegice (blocante ganglionare) sau relaxante musculare (droguri antihipertensive).

Tranchilizantele majore și barbituricele pot produce o depresie toxică a miocardului, ca și vasodilatație periferică, realizînd „tiparul" șocului cu rezistență periferică scăzută.

Etiologia insuficienței circulatorii periferice este înfățișată schematic în tabelul 3.46 (după R. K. Crone).

* Reacție alergică severă ce apare uneori cînd, după o sensibilizare prealabilă la un antigen, individul e expus din nou acțiunii acestui antigen. Reacția Ag—Ac, ce rezultă, eliberează cantități mari de histamină producînd creșterea permeabilității capilare și dilatație generalizată a arteriolelor și capilarelor.

Tabelul 3.46

Insuficiența circulatorie acută

Hipotensiune

Presiune venoasă centrală scăzută

Hipovolemie

Pat vascular periferic în vasoconstricție

Pierdere de volum

1. Pierdere de sînge
2. Pierdere de plasmă
3. Pierdere de lichid extracelular

Pat vascular periferic dilatat

Scăderea rezistenței vasculare

1. Sepsis
2. Anafilaxie
3. Intoxicație medicamentoasă

Presiune venoasă centrală normală sau crescută

cardiogenic

1. Pompă insuficientă
2. Shunt
3. Leziuni obstructive
4. Împiedicarea diastolei
5. Disritmii

3.8.3. PATOGENIE

Modificările microcirculației. În toate cele trei tipuri de colaps, așa cum am arătat, se ajunge la reducerea perfuziei tisulare.

Aceasta este înregistrată de baroreceptori (în crosa aortică și sinusul carotidian), care, prin intermediul axului hipotalamo-medulo-suprarenal, răspunde la orice scădere a presiunii sîngelui prin creșterea secreției de catecolamine (adrenalină, produsă în medulo-suprarenale și noradrenalină, produsă de fibrele simpatice postganglionare). Excitarea baroreceptorilor de către hipotensiune, împreună cu presiunea redusă de umplere a AS duce la eliberarea de ADH (vasopresină).

Scăderea presiunii în arteriola aferentă a glomerulului renal stimulează aparatul juxtaglomerular, ducînd la eliberarea de renină, care transformă angiotensina I în angiotensina II, aceasta din urmă stimulînd secreția de aldosteron din corticosuprarenală.

Secreția de ADH și aldosteron sînt răspunsuri endocrine ce tind la restaurarea volumului plasmatic (prin retenția de apă și Na, însoțite de pierderi de K). Stimularea alfa-receptorilor vasculari de catecolamine produce vasoconstricție arteriolară în teritoriul splanhnic, pulmonar, cutanat și renal (excepție fac numai circulația cerebrală și coronară), ceea ce majorează hipoperfuzia tisulară; hipoxia tisulară condiționează acidoza metabolică severă (hiperlactacidemia) care duce la sechestrarea sîngelui în splanhne, la reducerea întoarcerii venoase, la reducerea presarcinii și la hipovolemie. Prăbușirea microcirculației este definitivă prin coagularea intravasculară diseminată sau localizată.

Această concepție a lui Lillehei este poate cam schematică, cînd face din *hipoperfuzie tisulară* și din *hipovolemie*, fenomene ce însoțesc *toate* tipurile de colaps.

Considerăm, însă, această concepție ca avînd un grad mare de aproximare a adevărului și cu micile „retușuri" ce vor fi aduse mai departe, ca poate fundamenta în linii mari și tratamentul colapsului.

Hipersecreția postagresivă de catecolamine are avantaje și dezavantaje.

Dovada experimentală a efectului negativ al catecolaminelor a fost adusă tot de Lillehei, care a demonstrat creșterea toleranței la șoc a animalelor tratate cîteva săptămîni cu doze crescinde de adrenalină.

Despre rolul pozitiv al catecolaminelor vorbesc cercetările lui Laborit, care au arătat că, în lipsa totală a catecolaminelor, rezistența la șoc este și mai mică.

Pentru înțelegerea patogeniei colapsului, vom înfățișa schematic o unitate vasculară terminală normală (fig. 3.215). Ramurile cele mai mici ale arterelor (metaarteriole) se termină în mod convențional — în schema noastră — cu trei capilare, din care unul singur (cel din stînga) este deschis, celelalte două capilare fiind închise (țesutul în repaus).

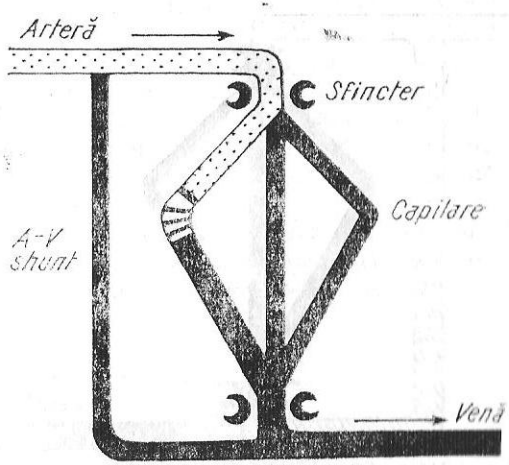


Fig. 3.215. — Unitate vasculară terminală normală, cu un capilar deschis și cu shunt-ul arteriovenos deschis (Stoddart, J. C.).

Capilarele, după ce irigă țesuturile, se unesc într-o venulă. Unitatea terminală circulatorie mai are următoarele elemente: un *shunt* arteriovenos (care e închis în schema noastră) și două sfinctere (unul precapilar și altul postcapilar, ambele relaxate în schema noastră). Rolul acestor sfinctere este covîrșitor, așa cum se va vedea mai departe.

Modificările microcirculației în șoc trec prin două faze:

a) *Faza 1* este urmarea hipersecreției postagresive de catecolamine. Acest fenomen are, la început, efecte favorabile:

— vasoconstricția venulelor din splină și din plexurile subpapilare din piele poate compensa (numai la animalul adult) pierderi de pînă la 10% din volumul sanguin;

— tahicardia și tahipneea (alte efecte ale catecolaminelor) cresc aportul de oxigen;

— un ultim efect favorabil este menținerea, în limite aproape de normal, a presiunii arteriale.

Dacă pierderea de volum depășește 10% și vasoconstricția depozitelor venoase nu mai e suficientă pentru a crește volemia, vasoconstricția cuprinde și teritoriul arterial (arteriolar).

Efectele care urmează de aici înainte — de asemenea ale descărcării postagresive de catecolamine — sînt defavorabile, are loc vasoconstricția unității funcționale capilare și anume, la început, a sfincterului precapilar (fig. 3.216).

Această vasoconstricție e selectivă și afectează vasele care au un număr mai mare de receptori alfa adrenergici (pielea, splanhnele, plămînii, mușchii scheletici, rinichii); circulația cerebrală și coronară nu intră în regim de colaps. Inervația vasoconstrictoare a arteriolelor cerebrale e neînsemnată din punct de vedere funcțional iar vasele coronare sînt dilatate din

cauza creşterii metabolismului miocardic (secundar creşterii alurii ventriculare). Vasele coronare rămîn dilatate în colaps. Mediatorul metabolic al vasodilataţiei nu e cunoscut, dar se pare că e o combinaţie de modificări în concentraţia O_2, CO_2, H-ionului, altor cationi, a osmolarităţii, a cantităţii de compuşi adenozinici, de intermediari ai ciclului Krebs şi a altor metaboliţi.

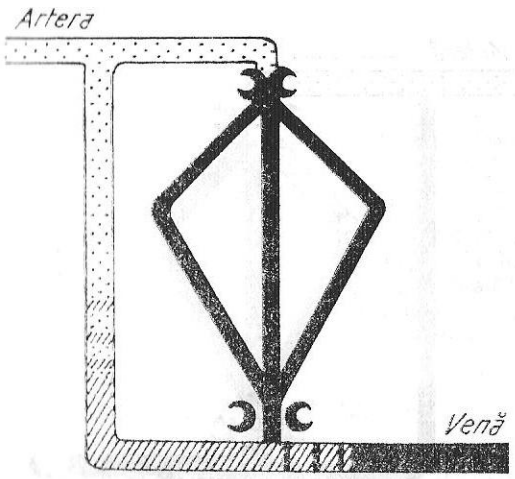


Fig. 3.216. — Sfincterul precapilar este închis, sîngele a deviat prin shunt-ul arteriovenos.

Este cunoscută capacitatea limitată de autoreglare a circulaţiei cerebrale şi coronare, fluxul lor sanguin depinzînd în mare măsură de presiunea aortică. Această centralizare a circulaţiei (sîngele nu mai circulă decît prin organe vitale) reprezintă, pentru început, un fenomen compensator; după un timp, el are urmări grave.

S-a făcut observaţia că hemodinamica sugarului sănătos realizează în mod fiziologic un fel de centralizare a circulaţiei; sugarul are o cantitate mică de lichide (raportată la suprafaţa corporală), care trebuie să îndeplinească aceleaşi funcţii ca la adult. Minut-volumul cordului trebuie menţinut la un nivel ridicat (dacă ne raportăm la suprafaţa corporală) cu o cantitate relativ mică de lichide; aceasta nu se poate face decît cu ajutorul unei reacţii adrenergice, care condiţionează atît alura ventriculară rapidă cît şi vasoconstricţia periferică (fiziologică).

Revenind la colaps, ca urmare a închiderii sfincterului precapilar se deschid anastomozele arteriovenoase; acestea sînt improprii pentru schim-

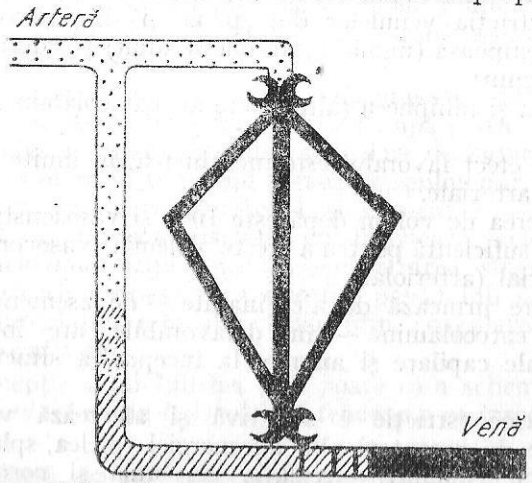


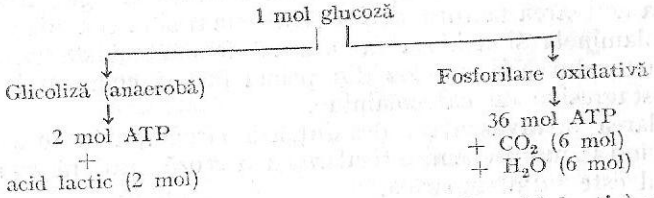
Fig. 3.217. — Sfincterele pre- şi postcapilare sînt închise, sîngele e deviat prin shunt-ul arteriovenos; ţesuturile sînt lipsite de sînge.

burile tisulare şi ischemia tisulară astfel realizată produce o *hipoxie ischemică*.

Presiunea coloid-osmotică este mai mare decît presiunea hidrostatică (pe toată lungimea capilarului) — din cauza scăderii presiunii hidrostatice, ca urmare a contracţiei sfincterului precapilar — ceea ce duce la absorbţia lichidelor tisulare în capilare şi deci la o încercare de creştere a volemiei (autotransfuzie). Această reumplere capilară nu are loc în hipoalbuminemie. Reumplerea capilară este posibilă cît timp sfincterul postcapilar rămîne deschis. După un timp, acesta se închide şi el sub acţiunea histaminei şi serotoninei eliberate din mastocitele şi trombocitele aglutinate (fig. 3.217).

Din acest moment, sîngele din teritoriul capilar este prins ca într-o capcană; el este sechestrat în ţesuturi, ne mai fiind disponibil pentru circulaţie (aceasta este explicarea hipovolemiei).

Hipoxia tisulară se agravează şi glicoliza anaerobiotică (oprirea glicolizei în faza anaerobă) duce la formarea de acid lactic (hiperlactacidemie). Schema următoare (după H. Lutz) înfăţişează aceste procese care au loc în mitocondrii:



Glicoliza anaerobă (care duce la formarea de acid lactic) este neeconomică şi din punct de vedere al producerii moleculelor macroergice (de ATP).

După unii autori, activarea coagulării are loc încă din această fază, datorită reacţiei adrenergice şi activării factorului XII.

b) *Faza a II-a.* Perturbările din *faza a 2-a* sînt toate efecte ale hiperlactacidemiei. Hiperlactacidemia constituie substratul unei acidoze metabolice severe. Acidoza duce la scăderea răspunsului sistemului vascular la catecolamine şi mai ales la relaxarea sfincterului precapilar (sfincterul postcapilar situat spre porţiunea venoasă a unităţii vasculare terminale e mai „obişnuit" cu un pH acid şi rămîne contractat).

Această relaxare (fig. 3.218) are efecte catastrofale. Astfel, vasodilataţia atonă din teritoriul microcirculaţiei duce la stagnarea (sechestrarea) sîngelui din teritoriile care intră în regim de colaps. Sufuziunile

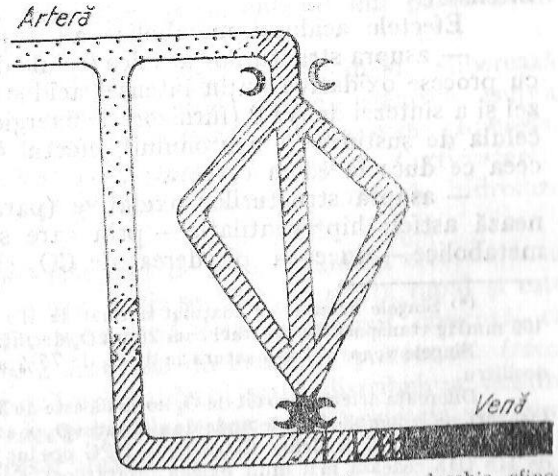


Fig. 3.218. — Sfincterul precapilar s-a deschis, sfincterul postcapilar este încă închis; sîngele stagnează în capilare, serul trece în ţesuturi prin creşterea presiunii hidrostatice. Puţin sînge trece prin shunt-ul arteriovenos.

hemoragice din teritoriul gastrointestinal — produse prin sechestrarea (stagnarea) sîngelui prin acest mecanism — explică vărsăturile hematinice (în zaţ de cafea). În plămîn, transsudarea plasmei din capilare în alveole duce la formarea de membrană hialină. Hipoxia se agravează, cu deosebirea că, din hipoxie ischemică, devine *hipoxie de stază* (*).

Consumul de O_2 de către ţesuturi este menţinut un timp, ceea ce, în cazul scăderii irigaţiei, se traduce printr-o extracţie de oxigen mai mare decît în mod normal (ce se poate constata din creşterea diferenţei arterio-venoase în oxigen). Numai în şocul septic este o discrepanţă între debitul cardiac crescut (circulaţie hiperdinamică) şi extracţia scăzută de O_2 (diferenţă arterio-venoasă redusă în oxigen).

Ca urmare a deschiderii numai a sfincterului precapilar (cu sfincter postcapilar închis), pe toată lungimea capilarului presiunea hidrostatică devine mai mare decît presiunea coloidosmotică, ceea ce duce la ieşirea plasmei din vas (plasmexodie) şi la accentuarea hipovolemiei.

Creşterea vîscozităţii sîngelui face ca sîngele să bălţească (fenomenul de *sludging*, de noroire a sîngelui) ceea ce duce la agregarea elementelor figurate şi la activarea factorului XII (Hageman) şi la coagularea intravasculară. Catecolaminele şi acidoza favorizează fenomenul *sludging;* după unii, activarea factorului XII are loc din prima fază a colapsului, ca urmare a secreţiei postagresive de catecolamine.

Coagularea intravasculară desfiinţează circulaţia în teritoriul vascularizat, producînd leziuni ischemice tisulare cu necroză tisulară consecutivă, iar dacă organul este vital, moartea.

CDI are loc în rinichi, intestin şi alte organe. Ischemia intestinală (ce rezultă după CDI) face ca bariera mucoasei intestinale să se prăbuşească, ceea ce permite intrarea în circulaţie a bacteriilor sau a produselor toxice bacteriene. Multe din aceste substanţe bacteriene sînt vasodilatatoare puternice, care vor scădea presiunea sanguină, în pofida activităţii simpatice intense.

Efectele acidozei metabolice au fost studiate de Laborit:

— asupra structurilor arhaice (celule de susţinere, sărace în mitocondrii cu procese oxidative puţin intense) acidoza acţionează prin blocarea glicolizei şi a sintezei de ATP (furnizori de energie); în cazul astrocitului (care este celula de susţinere a neuronului), efectul este desfiinţarea pompei de sodiu ceea ce duce la edem cerebral;

— asupra structurilor oxidative (parenchimelor nobile), acidoza acţionează astfel: hiperventilaţia — prin care se încearcă compensarea acidozei metabolice — duce la pierderea de CO_2 şi astfel ciclul Krebs se opreşte

(*) Sîngele arterial cu conţinut normal de Hb şi saturaţie de O_2 de 90% la PO_2 de 100 mmHg transportă la ţesuturi cam 20 ml O_2/decilitru.

Sîngele venos — cu o saturaţie de O_2 de 75% şi la PO_2 de 40 mmHg conţine 15 ml O_2/decilitru.

Diferenţa arterio-venoasă de O_2 normală este de 5 ml la decilitru. Extracţia de O_2 de către ţesuturi nu e completă şi depinde de afinitatea O_2 pentru Hb (forma curbei de disociere a HbO_2). Hidrogen-ionul (efect Bohr), CO_2 şi 2,3—DPG produc o disociere (desprindere) mai mare a O_2 de Hb (Hb cedează mai mult oxigen ţesuturilor). Concentraţia 2,3—DPG în hematii rezultă dintr-o reacţie colaterală a glicolizei şi creşte în mod compensator în anemie, hipoxie şi acidoză. O scădere a Hb, hipoxia şi acidoza pot fi parţial compensate printr-o deviere spre dreapta curbei de disociere a O_2 favorizînd o eliberare mai mare de O_2 spre ţesuturi la aceeaşi PO_2. Corectarea prea zeloasă a acidozei cu bicarbonat poate reduce eliberarea de O_2 spre ţesuturi (prin efectul Bohr asupra afinităţii Hb pentru O_2).

pentru că nu se mai poate trece de la acid piruvic (C_3) la acid malic (C_4), din lipsă de atomi de carbon (pierduţi sub formă de CO_2).

Oprirea ciclului Krebs duce la pierderea integrităţii membranei lizozomilor intracelulari, cu eliberare de enzime lizozomale (intracelulare) — fosfataze şi hidrolaze — ce produc autoliză celulară şi care pot trece şi în plasmă. Două procese pot duce la moarte celulară: *a)* inhibiţia sistemului de transport al electronilor, cu depleţie de ATP în mitocondrii (prin hipoxie sau ischemie); *b)* lezarea membranei celulare prin activarea complementului sau prin reacţie antigen-anticorp.

Pînă la urmă (fig. 3.219) se deschide şi sfincterul postcapilar, dar este inutil pentru că sectorul tisular este compromis prin coagulare intravasculară, urmată de necroză.

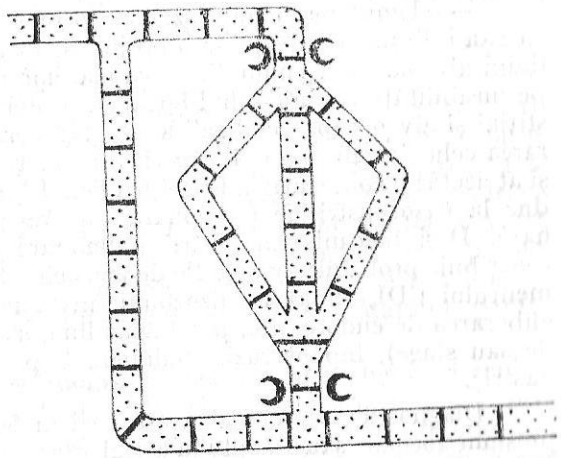


Fig. 3.219. — Ambele sfinctere sînt deschise, toate capilarele deschise. Curentul sanguin este noroios (sludging şi ţesuturile sînt moarte).

Suferinţa cordului în colaps. Cordul e rareori afectat în mod serios (în cazurile în care hipotensiunea persistă la valori insuficiente pentru a putea susţine fluxul arterial coronar). Cînd scăderea întoarcerii venoase şi hipotensiunea consecutivă se prelungesc, substanţe produse în viscerele splanhnice pot contribui la deprimarea contractilităţii. „Factorul depresor miocardic" e un peptid cu greutate moleculară mică, eliberat din pancreas în cursul hipotensiunii de orice cauză.

În timpul şi din cauza hipoperfuziei, ţesutul splanhnelor eliberează în circulaţie hidrolaze lizozomale care au acţiune inotrop negativă asupra miocardului şi care sensibilizează miocardul la factorul depresor din pancreas. Rezultă o scădere a debitului cardiac, ce accentuează colapsul. Corticosteroizii stabilizează membrana lizozomală şi suprimă nivelele serice de hidrolaze lizozomale întîlnite în colaps.

Suferinţa pulmonară în şoc (plămînul de şoc). Plămînul este cel mai sensibil organ în şoc; insuficienţa respiratorie se poate dezvolta rapid şi este frecvent cauza morţii. Ventilaţia pulmonară este la început crescută, ca urmare a acidemiei, hipoxemiei şi a alterărilor în mecanica pulmonară (efect al congestiei vasculare pulmonare). După scăderea sau redistribuirea debitului cardiac spre organele vitale (miocard, creier, suprarenală), irigaţia sanguină pulmonară scade sub nivelul necesar travaliului ventilator. Oboseala muşchilor respiratori duce la insuficienţă respiratorie şi majorează colapsul. Singurul tratament cunoscut pentru oboseala musculară e repausul: pacienţii trebuie deci intubaţi precoce şi ventilaţi cu presiune pozitivă şi oxigen.

Numitorul comun al detresei respiratorii în șoc este creșterea lichidului pulmonar extravascular prin 2 mecanisme:

— edemele hidrostatice se produc prin creșterea presiunii în microcirculația pulmonară, prin disfuncția ventriculului stîng. Acest tip de edem răspunde la agenți cardiotonici (edem hemodinamic);

— edemul pulmonar lezional (prin creșterea permeabilității) e diferit. Acesta este plămînul de șoc propriu-zis. În acest tip, există o lezare a epiteliului alveolar și a endoteliului capilarelor pulmonare. Ca urmare a creșterii permeabilității lor, un lichid bogat în proteine trece din vase în spațiul interstițial și alveole (proces facilitat de degenerarea celulelor alveolare). Degenerarea celulelor alveolare de tip II duce la reducerea producției de surfactant și atelectazie consecutivă. Creșterea lichidelor pulmonare, hipoxemia și acidoza duc la vasoconstricție pulmonară, cu creșterea rezistenței vasculare pulmonare. Deși mecanismul lezării pulmonare e necunoscut, mai mulți factori contribuie probabil: agregatele de leucocite, activarea componentelor complementului, CDI, kinazele, lizozomii, histamina, microemboliile trombocitare, eliberarea de endotoxină, prostaglandină, supraîncărcarea de volum (cu lichide sau sînge), hipoperfuzie pulmonară prelungită și inhalarea conținutului gastric.

Diagnosticul corect al acestui edem lezional se face prin găsirea unei presiuni normale sau scăzute în atriul stîng, ca și a presiunii capilare pulmonare; concomitent cu un lichid de edem pulmonar bogat în proteine. Aceste date exclud edemul pulmonar hemodinamic (de cauză cardiacă). Uneori, însă, ambele tipuri de edeme pulmonare pot coexista la același pacient în colaps: hemodinamic și lezional.

Suferința ficatului în șoc. Prin scăderea perfuziei hepatice (întrucît sîngele este sechestrat în splanhne) scade eficacitatea lui în detoxificare și în activitățile metabolice. Astfel se pot acumula (nefiind inactivați) produșii toxici din viscerele splanhnice, care au efecte negative (alături de hiperglicemie, hiperkaliemie). Ca urmare a hipoxiei pot crește transaminazele și bilirubinemia, poate scădea protrombinemia și proteinemia (în special în șocul septic).

Suferința renală în șoc. Rinichiul intră în „regim de colaps" ceea ce duce la oligurie sau anurie, cu azotemie prerenală (reversibilă, cînd se reia circulația renală). Aceasta se produce prin ischemia funcțională a corticalei renale (prin vasoconstricția arteriolei eferente). Filtrarea glomerulară se oprește; debitul renal este aproape exclusiv medular. Dacă modificările microcirculației persistă mult timp, în rinichi poate surveni o leziune ireversibilă (insuficiența renală organică) prin necroza tubulară hipoxică.

Suferința cerebrală în colaps. Apare diferit în funcție de etiologia colapsului. Tulburările de conștiență (mergînd pînă la comă) apar cel mai precoce în colapsul hipovolemic anhidremic (din toxicoza alimentară a sugarului). Pierderea de apă și electroliți face să scadă faza lichidă a sîngelui, să crească vîscozitatea sa (anhidremie sau hemoconcentrație), ceea ce face ca circulația să se încetinească de circa 6 ori (Kerpel-Fronius). În acest caz creierul suferă prin faptul că atît oxigenul, cît și glucoza (principalul substrat metabolic de care are nevoie) ajung la el în proporție redusă (de 6 ori mai puțin în unitatea de timp). Ca urmare a efectului acidozei metabolice asupra structurilor arhaice apare desființarea pompei de sodiu, cu edem cerebral consecutiv.

În toate celelalte forme de colaps apar tulburări de conștiență și hipertermie majoră, mai tardiv, cînd hipoxia și hipotensiunea se accentuează.

Autoreglarea irigației cerebrale nu e controlată de sistemul nervos și nici de catecolamine, ci mai ales de factori chimici: pCO_2, pO_2. Fluxul sanguin cerebral depinde, ca și irigația coronară și de presiunea aortică. Această insensibilitate a circulației cerebrale la catecolamine apără circulația cerebrală în faza inițială a colapsului. Scăderea debitului cardiac (în evoluția colapsului) face să scadă irigația cerebrală, ceea ce duce la hipoxie și la hiperventilație. Hiperventilația scade pCO_2, ceea ce duce la vasoconstricție cerebrală. Anoxia cerebrală se manifestă prin anxietate (prin stimularea formației reticulare), transpirații, dilatare pupilară, agitație, tahicardie și hiperventilație. Dacă se administrează morfină într-un anumit moment al colapsului, se previne hiperventilația și prin aceasta se previne scăderea mai marcată a irigației cerebrale. Aceste tulburări ale organelor vitale vor primi atenția cuvenită la tratament (ventilație artificială pentru prevenirea modificărilor pulmonare, furosemid intravenos în doză mare, sau dopamină cu efect vasodilatator — pentru scoaterea rinichiului din regim de colaps, Manitol pentru combaterea edemului cerebral).

Rolul factorilor hormonali în colaps. Eliberarea de hormoni ca renina, ADH (vasopresina), steroizi, prostaglandine și kinine este mediată prin sistemul simpatoadrenal și prin intermediul mecano (baro)-receptorilor cardiovasculari. Pe lîngă efectele lor directe, cardiovasculare și renale, acești hormoni au efecte indirecte prin influențarea transmisiei adrenergice centrale sau periferice și eliberarea de noradrenalină la terminațiile adrenergice.

Astfel, niveluri circulante mult crescute de angiotensină II (care se produce în caz de hipotensiune arterială) acționează asupra *ariei postrema*, ducînd prin aceasta la creșterea presiunii sanguine. *Area postrema* împreună cu hipofiza posterioară, *organum vasculosum* al laminei terminale (OVLT) și organul subfornical formează cele 4 „organe" (zone) circumventriculare, care, avînd capilare fenestrate, sînt considerate „în afara barierei hematoencefalice" (dacă se injectează un colorant acid la animal, aceste 4 mici zone situate în trunchiul cerebral sau în vecinătatea lui se colorează ca și țesuturile din afara creierului). Ele au funcție de organe neurohemale (zone în care substanțele secretate de neuroni intră în circulație, cum este cazul pentru ocitocină și vasopresină în hipofiza posterioară) sau de zone chemoreceptoare (adică de zone în care substanțele circulante pot antrena modificări în creier fără a pătrunde prin bariera hematoencefalică). De exemplu, angiotensina II prin acțiunea sa asupra OVLT și a organului subfornical duce la creșterea secreției de vasopresină (ADH) și la sete, iar prin acțiunea sa asupra ariei postrema produce creșterea presiunii sanguine.

Angiotensina II are trei efecte fiziologice, toate cu rol important în apărarea volumului LEC (menținerea volemiei):

a) vasoconstricție periferică,

b) stimularea secreției de vasopresină (ADH) (retenție de apă). Ambele efecte se realizează prin acțiunea angiotensinei asupra unor organe circumventriculare (vezi mai sus)

c) stimularea secreției de aldosteron (prin acțiune asupra CSR) (retenția de Na)

ADH (vasopresina) — eliberat ca răspuns la modificările osmolarității — pe lîngă efectul antidiuretic, are și efect vasoconstrictor (de unde numele de vasopresină) și poate juca un rol în controlul circulator din colaps.

Kininele (vezi șocul septic) sînt polipeptide vasodilatatoare (endogene) ce iau naștere prin acțiunea unor enzime proteolitice asupra unor precursori proteici din plasmă. Rolul lor fiziologic ar fi în reglarea locală a fluxului sanguin și a funcției unor organe cum sînt glandele salivare și pancreasul. În stările patologice, kininele joacă rol în hiperemia asociată cu inflamația și ca vasodilatator în hipotensiunea produsă de reacțiile anafilactice.

Serotonina eliberată din trombocite și *histamina* din mastocite (în timpul anafilaxiei sau în timpul activării complementului în șoc) — pot juca un rol important în reglarea tonusului vascular local și a permebilității capilare.

Prostaciclina și tromboxanul A_2. Prostaglandinele sînt substanțe lipidice endogene, cu largă distribuție în corp și cu diverse efecte cardiovasculare. Ele pot fi eliberate în variate organe în timpul perioadelor de ischemie și pot contribui la hiperemia și vasodilatația reactivă (ulterioară).

Endoperoxizii prostaglandinei (formați în trombocite și vasele sanguine din acid arahidonic) sînt de importanță crucială în sinteza a două substanțe, cu efecte opuse asupra formării trombilor. Prostaciclina (vasodilatatoare și inhibitoare a agregării trombocitare) este sintetizată în peretele vascular (stratul endotelial) din endoperoxizi. În trombocite, însă, endoperoxizii sînt transformați în tromboxan A_2, ce produce vasoconstricție și agregare plachetară.

În șoc, lezarea celulelor endoteliale poate inhiba sinteza prostaciclinei, în plus din trombocitele lezate se pot elibera tromboxan A_2, ce produce vasoconstricție și agregarea plachetară.

Animalele cu deficit în acizi grași esențiali (precursorii acidului arahidonic) sînt rezistente la efectele letale ale endotoxinei. Animalele tratate în prealabil cu un inhibitor al sintezei tromboxanului (imidazol), ce blochează formarea de tromboxan A_2 (vasoconstrictor puternic) sînt de asemenea protejate de efectele letale ale endotoxinei. Perfuzia cu prostaciclină (antagonist al tromboxanului A_2), după perfuzia de endotoxină, are același efect favorabil. Imidazolul și prostaciclina împiedică agregarea plachetară, întrerupînd coagularea intravasculară.

3.8.4. FIZIOPATOLOGIA ȘOCULUI SEPTIC (bacteriotoxic)

Prototipul socului septic experimental este acela produs prin endotoxinele bacteriilor Gram-negative, care produc colonii *smooth*. Mici cantități de endotoxină s-au găsit și în bacteriile Gram-negative ce formează colonii *rough* și în unele bacterii Gram-pozitive.

La copii cu deficite imunologice (nou-născuți, tratament cu corticosteroizi, imunosupresive) bacteriemia poate fi de origine intestinală (deteriorarea barierei intestinale, urmată de invazia în sînge de bacili Gragm-negativi enterici).

Sindromul de șoc nu e produs de invazia bacteriilor în sînge *per se*, ci de eliberarea endotoxinei acestora în circulație. Eliberarea unor cantități neletale de endotoxină în circulație, la interval mai mic de 24 ore, ar declanșa un fenomen Sanarelli - Shwartzman.

La aceleași categorii de copii poate fi luată în discuție și septicemia de cateter (dacă s-a introdus cateter intravenos în scop terapeutic).

Prototipul șocului endotoxic produs de germeni Gram-negativi este — în pediatrie — meningococemia fulminantă (cu șoc). Cît privește germenii Gram-pozitivi, s-au descris — foarte rar — șocuri septice după tratamentul stafilocociilor pulmonare (cînd tratamentul antimicrobian viguros eliberează toxine intravascular prin distrugerea masivă a germenilor).

Endotoxinele se găsesc în straturile exterioare ale peretelui bacterian de unde sînt eliberate prin distrugerea germenilor; sînt macromolecule, compuse în special din lipide și polizaharide, cu o mică proporție de peptide (macromolecule lipid-polizaharid-peptidice) și conțin în moleculă acid fosforic. Coloana vertebrală a moleculei e reprezentată de polizaharide și molecula de endotoxină este unicat în natură, în privința legăturilor acizi grași — hidrocarbonate. Reacțiile produse în organism de endotoxine sînt produse — în cea mai mare parte — de fracțiunea lipidică, mai ales de acizi grași cu lanț lung (lipidul A). Moleculele de endotoxine sînt foarte diferite unele de altele. Un număr mare de organe și mai multe organite celulare sînt ținta acțiunilor endotoxinelor.

Paradoxul sindromului șocului septic este că aceleași sisteme inflamatorii, responsabile pentru apărarea împotriva invaziei microbiene în *țesuturi*, produc șoc, atunci cînd sînt *activate intravascular*.

Fenomenele hemodinamice. Evoluția șocului septic se face schematic în 2 faze:

a) *faza hiperkinetică* (hiperdinamică) ce se caracterizează prin creșterea debitului cardiac, prin vasodilatație (rezistențe arteriale sistemice scăzute), presiune arterială sistemică scăzută, întrucît creșterea debitului cardiac nu poate compensa scăderea rezistențelor arteriale sistemice, după cum nu satisface nici nevoile tisulare în oxigen. Întoarcerea venoasă e scăzută (PVC e scăzută).

Creșterea debitului cardiac se explică prin creșterea nevoilor metabolice, creșterea fluxului sanguin în teritoriile infectate și stimularea simpatică.

Scăderea rezistențelor arteriale sistemice se explică prin vasodilatație în teritoriile infectate (și în alte teritorii), prin eliberare de substanțe vasodilatatoare din teritoriile infectate și prin hipoxie tisulară.

Un alt mecanism este deschiderea *shunt*-urilor arteriovenoase.

O trăsătură specifică este creșterea nevoilor de oxigen și metabolice a țesuturilor (sub influența infecției și a febrei), dar cu — o extracție normală sau scăzută de oxigen — diferență arteriovenoasă redusă în oxigen (ca efect al influenței endotoxinelor asupra metabolismului celular). Leziunea primară în șocul septic este considerată incapacitatea mitocondriilor de a utiliza oxigenul, scăderea extracției tisulare a oxigenului organelor vitale — sau creșterea nevoilor metabolice tisulare în așa măsură, încît nu pot fi asigurate de modificările circulatorii.

Aceasta duce la circulație hiperdinamică, ca un mecanism de compensare al inhibiției utilizării oxigenului de către celule. Se deschid *shunt*-uri arteriovenoase (de ex., în zonele interesate de infecție, în mușchi) care scurtcircuitează teritoriile capilare și duc la hipoxie și acidoză; debitul cardiac este crescut prin vasodilatație și prin deschiderea *shunt*-urilor arteriovenoase.

Împovărarea prin aceste mecanisme a miocardului poate duce la moarte prin insuficiență cardiacă.

Prevenirea insuficienței cardiace e posibilă numai cu droguri cu proprietăți inotrop pozitive, care intră mai rapid în acțiune decît glicozizii cardiaci.

Mecanismele prin care se realizează această primă fază a șocului sînt variate sisteme inflamatorii și hormonale, ca de ex., sistemul kininelor, sistemul endorfinelor. Ambele sînt substanțe vasodilatatoare. Rolul endorfinelor în producerea șocului septic e sugerat de faptul că naloxonul (antagonist al morfinei și al endorfinei) corectează hipotensiunea și ameliorează supraviețuirea animalelor cu șoc endotoxic.

Kininele sînt polipeptide lineare ce au 9—11 aminoacizi și o greutate moleculară de aproximativ 1000, cu efect puternic vasodilatator. Se cunosc mai bine două kinine: bradikinina și kallidina.

Kininele iau naștere în două feluri:

— prin lezarea endoteliului capilar (de către endotoxine) și activarea factorului XII (Hageman). Acesta acționează asupra kallikreinogenului pe care îl transformă în kallikreine. Kallikreina la rîndul său transformă kininogenii (alfa-2-globuline prezente în plasmă) în kinine;

— prin eliberarea (de către endotoxine) a kallikreinei, care este prezentă în granulocite. Kininele joacă un rol indirect în formarea substanțelor vasoactive ca adrenalina, noradrenalina, histamina și serotonina. Pe lîngă efectul vasodilatator kininele cresc și permeabilitatea capilară.

La vasodilatația locală mai contribuie și produse ale acidului arahidonic (eliberate din leucocitele polimorfonucleare, trombocite sau celule endoteliale lezate). Ca dovadă se invocă efectele bune (scăderea mortalității prin șoc endotoxic la șoareci) ale inhibitorilor ciclooxigenazei sau ale tromboxan-sintetazei.

O manifestare precoce în șocul septic este hiperventilația (produsă probabil prin hipoxie cerebrală), care duce la alcaloză respiratorie, cu hipocapnie.

Mai tîrziu, șocul septic se caracterizează prin acidoză metabolică (lactacidemie) severă.

b) *Faza de șoc hipokinetic* (hipodinamic) se traduce prin scăderea debitului cardiac (fie prin hipovolemie, fie prin „incompetență" cardiacă), prin rezistențe arteriale sistemice normale sau crescute, prin presiune arterială sistemică joasă.

Hipovolemia relativă se produce prin sechestrarea sîngelui în teritoriile infectate periferice și prin creșterea permeabilității capilare. Rezistențele arteriale sistemice sînt crescute, dar insuficiente. Presiunea venoasă centrală e scăzută. În această situație expansiunea volemică restabilește un „profil" de șoc hiperkinetic sau (dacă creșterea debitului cardiac este suficientă și presiunea arterială este readusă la normal) duce la dispariția șocului. Dacă hipovolemia este preexistentă, tabloul șocului endotoxic este de la început de șoc hipokinetic, care se poate transforma în șoc hiperkinetic după expansiune volemică.

Incompetența cardiacă se caracterizează prin debit cardiac scăzut, presiune arterială sistemică joasă, presiune venoasă centrală crescută. Mecanismul acestei insuficiențe cardiace totale este complex. Contribuie: hipoxia celulară, acidoza metabolică, hipoperfuzia miocardică, tulburările metabolice grave, deschiderea *shunt*-urilor arteriovenoase, scăderea sensibilității miocardului la catecolamine și alterarea miocardului prin factori inotropi negativi (factorul depresiv miocardic — M.D.F). Insuficiența cardiacă poate fi precoce și latentă (fiind asociată cu hipovolemie, care se manifestă la expansiune volemică) sau tardivă (ca o complicație a unor focare septice grave).

Mecanismul central al acestei a doua fază a șocului septic este *activarea masivă intravasculară a complementului*. Această activare a complementului (produsă de endotoxină în bacteriemia cu Gram-negativi și de acidul teichoic în bacteriemia cu Gram-pozitivi) duce la producerea în spațiul intravascular a componentelor complementului (C_3, C_5 și C_{5a}). Aceste componente ale complementului, de structură peptidică, produc pe de o parte o vasodilatație adițională, dar, pe de altă parte, produc *activarea (agregarea) polimorfonuclearelor* (cel mai important rezultat similar cu cel întîlnit în fenomenul Shwartzman). Polimorfonuclearele (PMN) devin aderente unele de altele și aderente la endoteliul vascular. Urmarea agregării și distrugerii PMN este eliberarea derivaților de acid arahidonic, a produșilor citotoxici ai oxigenului molecular, a enzimelor lizozomale, care — toate — produc efecte vasoactive locale și au efect citotoxic asupra celulelor endoteliale, a căror permeabilitate o cresc.

În consecință proteinele plasmei „fug" în lichidul interstițial, ceea ce duce la scăderea volumului circulant, scăderea debitului cardiac și hipotensiune. Aceasta stimulează baroreceptorii ceea ce are ca efect creșterea activității simpatice — vasoconstricție și scăderea fluxului sanguin la viscere și piele — fenomene ce apar după prima fază de vasodilatație.

După cum există 2 faze în evoluția șocului septic, se poate constata și existența a *2 forme* de șoc septic: *cu debit cardiac crescut* (hiperdinamic, cald) și *cu debit cardiac scăzut* (hipodinamic, rece), cînd o hipovolemie se complică ulterior cu o infecție sistemică. În acest caz hipovolemia inițială face imposibilă circulația hiperdinamică.

3.8.4.1. COMPLICAȚIILE VISCERALE ALE ȘOCULUI SEPTIC

A. *Atingerea pulmonară.* Edemul pulmonar *lezional* al șocului septic se caracterizează printr-o hipoxie prin *shunt* intrapulmonar, o presiune capilară pulmonară normală (spre deosebire de edemul pulmonar hemodinamic în care presiunea capilară este crescută), un lichid de edem pulmonar bogat în proteine și scăderea complianței pulmonare (prin alterarea surfactantului alveolar). Edemul lezional pulmonar e datorat endotoxinei, care acționează direct sau prin intermediul bradikininei, a agregatelor leucocitare sau a complexelor imune (endotoxină — anticorp — complement). Acesta reprezintă plămînul de șoc sau sindromul de detresă respiratorie de tip adult.

B) *Atingerea renală.* Insuficiența renală poate fi produsă prin: a) hipovolemie, cu perfuzie renală inadecvată (de obicei reversibilă). Dacă persistă, însă, poate produce necroză tubulară acută; b) necroză corticală renală, în cadrul reacției Shwartzman generalizată.

C) *Atingerea hepatică.* Hipovolemia duce la scăderea fluxului portal, cu hipoxie hepatică (clinic latentă sau manifestată prin icter).

D) *Ulcerațiile gastro-intestinale* pot trece prin 4 stadii de gravitate crescîndă: purpura mucoasei, eroziunea superficială, ulcere acute

non-hemoragice, ulcere acute hemoragice. Trecerea de la o fază la alta, ca și cicatrizarea se face rapid (1—2 zile).

Hemoragiile digestive apar în 10% din cazuri; se explică probabil prin ischemia mucoasei gastrice, care produce ruptura barierei mucoasei, o retrodifuziune crescută de H^+, urmată de ulcerația mucoasei.

Prin mecanisme similare se explică enterocolita acută necrozantă.

Injuria celulară în șocul septic se produce prin mai multe mecanisme:

1. *leziune directă a membranei celulare* de către endotoxină

2. *reducerea sintezei intramitocondriale de ATP* (glucocorticoizii au efect protector asupra funcției mitocondriale în endotoxemie);

3. *eliberarea extracelulară de enzime lizozomale* din leucocite.

Endotoxemia e asociată cu niveluri crescute de hidrolaze serice, dar *in vitro* endotoxinele nu cresc liza lizozomilor. Mecanismul sugerat: endotoxinele ar produce un factor de eliberare lizozomală, prin activarea complementului (pe calea alternă ca și pe calea clasică). La stimularea acestui factor (care are multe din proprietățile C_{5a}) leucocitele polimorfonucleare eliberează enzimele lor lizozomale.

4. *activarea cascadei complementului în circulație* (în special a componentului C_{5a}) ceea ce crește marginația granulocitelor (PMN) și eliberarea extracelulară de enzime granulocitare; de asemenea produce leucoembolizare și obstrucție microvasculară.

Sistemul complementului constă dintr-o serie de proteine plasmatice, care sînt prezente ca precursori inactivi, pînă cînd sînt activate prin reacții biochimice (ex., clivare proteolitică limitată). Proteinele complementului au o funcție de recunoaștere, de activare sau de atac celular (care poate duce la distrugerea celulei). De exemplu, mecanismul de activare e declanșat de complexul Ag-Ac (calea clasică), dar poate fi declanșat și de mucopolizaharide bacteriene sau fungice, fără participarea vreunei imunoglobuline (calea alternă).

Indiferent de felul activării, rezultatul ei este producerea de factori vasoactivi (anafilatoxine) sau leziuni celulare.

Activarea complementului produce eliberarea mai multor peptide vasoactive, cu greutate moleculară mică (prin clivare, din moleculele complementului) și acestea au la rîndul lor efecte biologice importante. De exemplu, în timpul activării C_2, apare un produs de clivaj care are activitate similară cu a kininelor (crește permeabilitatea capilară). Două alte peptide de activare (C_{3a} și C_{5a}) eliberează histamină din mastocite, au activitate chemotactică și contractă mușchiul neted vascular. Alt fragment, C_{3b}, acționează ca o opsonină și facilitează fagocitoza.

Leucocitele polimorfonucleare sînt atrase chemotactic prin activarea esterazelor pe suprafața lor și eliberează enzimele lizozomale, dacă concentrația unui produs al reacției complementului (C_{5a}) este suficient de mare.

Trombocitele prezintă o creștere a activității lor procoagulante și celulele endoteliale se pot contracta. În afară de efectele directe și indirecte asupra celulelor ale fragmentelor de complement activat, agregarea lor pe suprafața celulelor (sub forma complexelor decamoleculare) produce distrugerea celulară.

Expresiile tuturor acestor efecte sînt: permeabilitatea capilară crescută, acumulare crescută de leucocite (cum se observă uneori în glomerulită),

eliberare de enzime lizozomale (ce pot produce vasculita necrozantă) activarea factorului de coagulare XII, inducerea reacției Shwartzman, trombocitopenie și obstrucție intravasculară.

Deși efectele secundare ale activării complementului în colaps sînt nocive (duc la moarte celulară), activitățile biologice fundamentale ale complementului sînt benefice, favorizînd fagocitoza, mediind răspunsul inflamator la infecția locală și la neutralizarea virusurilor și modulînd răspunsul imun.

Cînd endotoxina se administrează la *animale de experiență*, apar leziuni difuze ale celulelor endoteliale (care se descuamează și trec în circuitul sanguin, prezintă vacuolizări și anomalii nucleare). Celulele prezintă vacuolizări și alte anomalii citoplasmice și nucleare. Se produce și o descuamație difuză a celulelor endoteliale iar celulele lezate pot fi adesea văzute în sîngele circulant.

Administrarea de endotoxină produce de asemenea trombocitopenie și o granulocitopenie brutală (prin leziunea produsă de endotoxină asupra acestor celule sanguine).

Celulele lezate (celule endoteliale, leucocite, trombocite) eliberează substanțe ce activează coagularea, ceea ce duce la depunerea fibrinei în mai multe țesuturi (urmată de leziuni ischemice ale teritoriului afectat). Trombocitele lezate eliberează substanțe vasoactive (serotonina, adrenalina și tromboxani). Lezarea leucocitelor polimorfonucleare eliberează o varietate de enzime lizozomale, ca și substanțe ce activează sistemul complementului; sistemul complementului este de asemenea activat direct prin endotoxină, mai ales pe calea alternă a complementului.

Studiile experimentale sugerează unele interacțiuni între activarea complementului și modificările leucocitelor și trombocitelor (granulocitopenie, trombocitopenie). Totuși, animalele cărora li s-a făcut o depleție de granulocite și trombocite și animalele cu deficite congenitale în sistemul complementului rămîn aproape la fel de susceptibile (ca și animalele normale) la efectul letal al endotoxinelor (ceea ce sugerează că evenimentul principal în șocul septic este posibil datorat injuriei directe a celulelor endoteliale de către endotoxină).

5. *Injuria metabolică celulară produsă de hipoxie tisulară.* Celulele din multe țesuturi sînt lezate și de hipoxia tisulară din șocul septic. Rezultatul hipoxiei este oprirea fosforilării oxidative din mitocondrii și acidoza lactică. Deosebirea față de celelalte forme de șoc constă în faptul că după unii, incapacitatea celulelor de a utiliza oxigenul în colapsul septic este un fenomen primar (ca efect al leziunii celulare produsă de endotoxină) și după alții acesta este un fenomen final.

Efectul endotoxinelor asupra coagulării. Activarea de către endotoxine a factorului XII Hageman are multe consecințe:

— duce la formarea kininelor (al căror rol a fost arătat mai sus);

— duce la activarea sistemului complementului (complementul seric e scăzut în șocul endotoxic);

— duce la activarea coagulării sanguine pe calea intrinsecă urmată de depunerea de agregate de fibrină plus trombocite pe trombii capilari, care s-au format ca urmare a reacției Shwartzman generalizată;

— duce la declanșarea fibrinolizei (sub influența unui activator, plasminogenul se transformă în plasmină — reacție la care contribuie și formarea trombinei — iar plasmina acționează asupra fibrinei și fibrinogenului pe care îi degradează (= produși de degradare ai fibrinei — PDF)

Felul în care se manifestă CDI depinde de intensitatea procesului și de starea organelor hematopoietice: dacă coagularea este brutală și organele hematopoietice nu pot ține pasul cu consumul factorilor de coagulare, CDI se manifestă ca o coagulopatie de consum (cu sîngerări severe la locul injecțiilor, pe piele, mucoase) și cu scăderea fibrinogenului (factorul I), a protrom-

binei (factorul II), factorul V și VIII și a trombocitelor (forma de CDI cu hipofibrinogenemie).

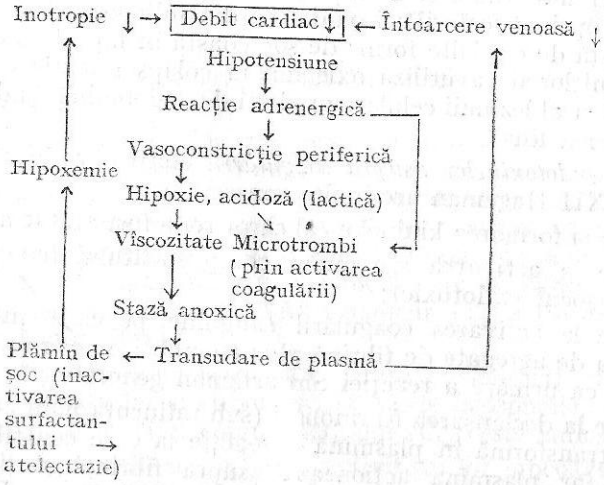
Dacă, dimpotrivă, organele hemato-formatoare reușesc să înlocuiască factorii consumați, coagulopatia nu mai apare și factorii sus amintiți, ca și trombocitele, sînt normali (uneori chiar crescuți cînd organele hematopoietice sînt hiperactive) (CDI cu concentrații normale sau crescute de fibrinogen). În aceste cazuri, CDI se poate determina numai cu ajutorul testelor de laborator (etanol-testul ca test *screening*, determinarea PDF — semn de fibrinoliză secundară), determinarea radioimunologică a monomerilor din fibrină.

Lovitura de grație în șocul septic este fenomenul Shwartzman generalizat (coagulare diseminată, depunere de fibrină în glomerul, necroză renală corticală bilaterală).

Efectele metabolice ale endotoxinei constau, pe scurt, în blocarea decarboxilării oxidative a piruvatului, care nu mai poate fi transformat în acetil-coenzima A. Piruvatul care nu poate intra decît sub această formă în ciclul Krebs spre a fi metabolizat mai departe în ketoglutarat, este metabolizat într-o măsură mult mai mare în acid lactic (hiperlactacidemia). Din cauza diminuării în acest fel a funcției ciclului Krebs, scade producția de molecule încărcate cu energie (ATP) și fosfații se acumulează în celulă. Acest efect este datorat și injuriei directe a mitocondriilor (de către endotoxină) și injuriei indirecte a acestora (hipoxia determinată de perturbările în microcirculație, ceea ce explică de ce apar și în celelalte forme de colaps). Glucoza — ce nu

Tabelul 3.47

Patogenia șocului cardiogen (după J. G. Schöber)



se mai transformă în glicogen (proces perturbat de endotoxină) părăsește celula. Aminoacizii — care în mod normal intră în celulă pe calea glicolitică, în etapa în care se produce piruvat — părăsesc celula, odată ce această cale este împiedicată. Părăsesc celulele de asemenea și acizii grași care intră în mod normal în celulă în ciclul glicolitic la etapa piruvat/coenzimă A. Deci,

se acumulează în plasmă acid lactic, fosfați, acizi grași și aminoacizi, care produc acidemia.

După cum am văzut mai sus, o parte din aceste modificări apar și în celelalte forme de colaps, datorită tulburărilor în microcirculație. Ceea ce deosebește șocul endotoxic de celelalte tipuri, este intensitatea și rapiditatea cu care aceste modificări au loc.

Tabelul 3.48

Deosebire între tipurile de șoc (după H. L. Hodes)

	Șoc hipovolemic	*Șoc endotoxic*	*Șoc cardiogen*
Rezistența periferică totală	↑	↓	↑
Debitul cardiac	↓	↑, N, ↓	↓
Presiune venoasă centrală	↓	N	↑

În șocul septic, leziunile anatomopatologice au loc în cîteva organe țintă: — pulmoni (edem, hemoragie, formare de membrană hialină);
— rinichi (necroză corticală sau tubulară);
— miocard (necroze parcelare);
— tractul gastrointestinal (ulcerații superficiale);
— capilare (trombi generalizați).

Patogenia șocului cardiogen este înfățișată în tabelul 3.47 (după J. C. Schöber), în care factorul declanșator este scăderea debitului cardiac.

În tabelul 3.48 sînt înfățișate deosebirile principale între tipurile de șoc.

3.8.5. SIMPTOMATOLOGIE

Simptomele precoce pot fi discrete: anxietate sau iritabilitate, extremități reci și palide, tahicardie neexplicată. Hiperpneea (respirația rapidă și adîncă „de ogar fugărit", care reprezintă o încercare de compensare respiratorie a unei acidoze metabolice), oliguria și somnolența sînt semne de decompensare.

Starea de obnubilație, hipotensiunea persistentă, respirația periodică sau apneea sînt semne de gravitate.

La sugar, ne bazăm pe patru elemente principale de diagnostic (L. J. Kachaner):

1) alterarea pulsului marilor artere (femurale, humerale, carotide), care devine rapid și rău bătut (nu se mai percepe la palpare);

2) scăderea TA sub 50—60 mmHg;

3) extremități reci, umede, albe sau cianozate, marmorate, cu timp de recolorare capilară prelungit peste 3 secunde (se apasă pe pulpa degetului sau pe unghia unui deget de la mînă pînă se produce decolorarea prin ischemie a zonei; se urmărește apoi în cîte secunde se recolorează zona respectivă, pulpa degetului sau patul unghial). Diferența este mare între temperatura cutanată și cea internă (rectală); în general, se constată o diferență de 4°—6°C (temperatura cutanată e 33,5°C — temperatura rectală 37,5°C). În colaps această diferență crește la 10° (și mai mult) prin scăderea temperaturii cutanate — datorită vasoconstricției și creșterea temperaturii rectale — prin

sechestrarea sîngelui în teritoriul splanhnic. Singurul tip de colaps cu tegumente calde și uscate e colapsul septic;

4) oprirea diurezei (controlată prin cateterism vezical). Cantitățile minime de urină — recoltate prin cateter vezical — (în caz de rinichi sănătoși) sînt: la nou-născuți = 3 ml/oră; la copilul de 1—6 luni = 6 ml/oră; la copilul de 6—9 luni = 9 ml/oră; la adult = 30—50 ml/oră.

5) *Alte semne:* hiperventilație (pentru compensarea acidozei metabolice), hipotermie sau hipertermie, icter (prin hemoliză intravasculară) sau hepatită „toxică" (în șocul septic);

Moartea survine prin edem pulmonar, anoxemie generalizată secundară insuficienței respiratorii, tulburări de ritm cardiac, CDI cu sîngerări, anoxie cerebrală.

Se cunosc 4 elemente principale de gravitate (J. Kachaner):

1) durata evoluției (de la debut pînă la primul gest terapeutic eficace);

2) rezistența, intensitatea și durata semnelor de suferință cerebrală (scăderea sensibilității dureroase, somnolență, stare de obnubilație, hipertermie majoră);

3) intensitatea și rezistența la tratament a acidozei metabolice (suspectate, la început, pe tahipneea *sine materia*);

4) gradul de hipotensiune și caracterul său rebel la tratament.

Se mai adaugă la acestea: *semnele pulmonare* (tahipnee, dispnee, semne de edem pulmonar) progresive sau tardive (vezi patogenia); *vărsăturile în zaț* (hematinice), explicate prin stagnarea (sechestrarea) sîngelui în stomac, cu transvazarea sîngelui din mucoasa gastrică în cavitatea stomacului, urmată de transformarea hemoglobinei de acidul clorhidric în hematină.

Staza sanguină în intestin duce la hiperemie, edem, sufuziuni hemoragice, ulcerații cu invazie bacteriană secundară (enterita ulceronecrotică).

Stadiul de ireversibilitate (șoc ireversibil). Termenul provine din cercetări experimentale și vrea să spună că un animal cu un șoc de durată mai lungă, în ciuda măsurilor terapeutice luate, nu mai poate fi menținut în viață.

Ce face ca un șoc să devină ireversibil? Un număr de mecanisme de *feedback* pozitiv (cerc vicios), ce devin active într-o anumită fază a șocului.

De exemplu, ischemia cerebrală severă duce la depresia centrului vasomotor și cardiac (cu bradicardie și vasodilatație), ceea ce face ca presiunea sanguină să scadă și mai mult, cu reducerea și mai mare a irigației cerebrale și cu depresia în continuare a centrilor vasomotor și cardiac.

Alt exemplu de *feedback* pozitiv este depresia miocardului. În șocul sever, irigația coronară e redusă din cauza hipotensiunii și tahicardiei, deși vasele coronare sînt dilatate. Insuficiența miocardică agravează șocul și acidoza, ceea ce duce la depresia mai departe a funcției miocardice.

În clinică, acest termen nu trebuie să se întrebuințeze decît retrospectiv (după moarte), pentru că duce la nihilism terapeutic (H. Lutz).

Meningococemiile fulminante (sau meningococemia cu șoc) reprezintă modelul natural al celui mai grav colaps endotoxic întîlnit în pediatrie. Se pare că reprezintă ceea ce era numit — mai înainte — sindromul Waterhouse-Friederichsen. Sindromul Waterhouse-Friederichsen a fost descris în 1918 și precizat în 1955. El e bazat pe o constatare anatomică (hemoragia suprarenalelor), din care decurgea o concepție fiziopatologică eronată; moartea era considerată drept secundară unei insuficiențe suprarenale acute (ceea ce e inexact).

Criterii actuale de diagnostic ale meningococemiei fulminante: evoluție supraacută (boala se instalează în cîteva ore); *febră 39—40°C* (eventual cu diaree și vărsături); *purpură* — reprezentată de peteșii și pete echimotice confluente în placarde vaste; *cianoză impresionantă* (nas, buze, extremități), ce poate estompa elementele purpurice — cianoza e migratorie; *semne neurologice* (obnubilare pînă la comă sau convulsii); *izolarea germenului* din LCR (sînge sau un element petesial cutanat); *semne de colaps:* paloare, tahicardie (180—200/minut), puls periferic imperceptibil, extremități reci cu timpul de recolorare prelungit, cianoză, oligoanurie. Apar lividități cadaverice *intravitam*.

Prin folosirea acestor criterii, se elimină „purpura fulminans Henoch" a cărei etiologie e diferită (infecție benignă, streptococică sau varicelă), care e condiționată de un sindrom de CDI, ce reacționează bine la heparină și are o evoluție în unul sau mai multe pusee de hemoragie cutanată difuză, cu anemie și, eventual, șoc hemoragic.

Examene de laborator și paraclinice în colaps. Un bilanț biologic trebuie făcut de la început. El trebuie să cuprindă:

1. *Grupul sanguin.*

2. *Hematocritul* ușurează alegerea înlocuitorului de volum: la hematocrit > 30% — se aleg preparate fără eritrocite (plasmă sau înlocuitori de plasmă; la hematocrit <30% — se indică transfuzia de sînge izogrup).

3. *Ionograma serului.*

4. *Hemocultura* (o hemocultură negativă, însă, nu exclude diagnosticul de șoc septic!).

5. *Monitorizarea T. A.* (Riva-Rocci, metoda *flush* sau metode noi cu ultrasunete ce folosesc efectul Doppler).

6. *Astrup:* la început alcaloză respiratorie (în colapsul septic), apoi acidoză metabolică (în toate formele de colaps), pH-ul se va determina la fiecare 1—2 ore.

7. *E.C.G.* — pentru detectarea aritmiilor și pentru monitorizarea efectelor drogurilor inotrop pozitive.

8. *Dozarea acidului lactic.* O metodă simplă pentru punerea în evidență în mod indirect a hiperlactacidemiei (cînd nu putem doza acidul lactic) este punerea în evidență a *hiatusului anionic (anion gap).* Prezența hiperlactacidemiei trebuie suspectată cînd se constată o scădere în concentrația bicarbonatului seric și o creștere în anionii nemăsurabili; valoarea acestora se estimează prin scăderea sumei concentrației Cl^- și a bicarbonatului din concentrația Na^+; în mod normal, valoarea acestora este de 10—12 mEq/l și reprezintă sarcinile negative ale plasmei, altele decît clorul și bicarbonatul (mai ales fosfat, sulfat, anioni organici și grupele anionice ale proteinelor plasmei). Dacă concentrația ionilor nemăsurabili e crescută, se poate conchide că ionii de H s-au adăugat la lichidele corpului (deci alt anion decît clorul). Aceasta sugerează una din următoarele cauze: cetoacidoză diabetică, cetoacidoză alcoolică, intoxicația cu salicilat, intoxicația cu etilen-glicol, intoxicația cu alcool metilic, cu paraldehidă, insuficiență renală sau acidoză lactică. Prin excluderea celorlalte tulburări, se poate ajunge la diagnosticul de acidoză lactică.

9. *Hemograma* (leucocitoza sau leucopenia în infecții cu gram negativi, trombocitopenie).

10. *Analiza coagulării* (factorul II, V, VIII, fibrinogen, trombocite, timp de protrombină, etanol-test, PDF).

CDI e sugerată de: scăderea fibrinogenului sub 1,5 g/l, a numărului trombocitelor și prelungirea timpului de protrombină, gelificarea cu etanol

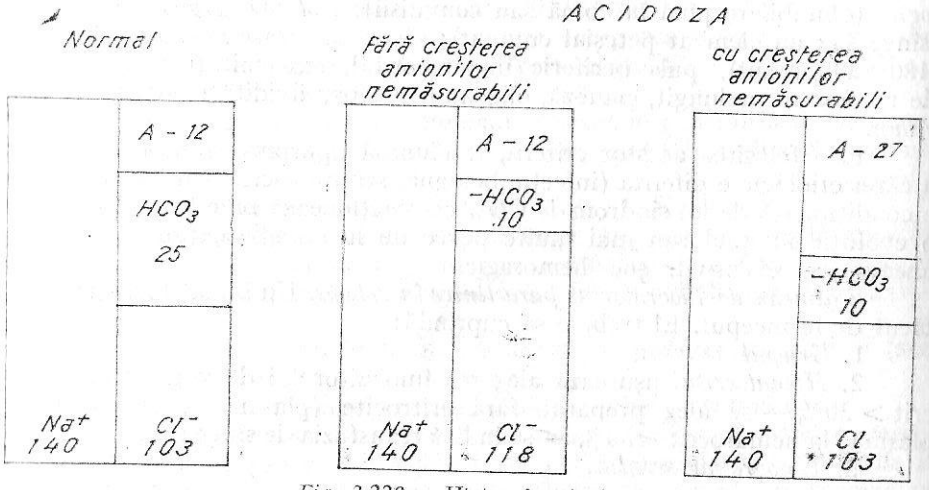


Fig. 3.220. — Hiatusul anionic.

care pune în evidență monomerul de fibrină și paracoagularea cu sulfat de protamină (PPP-test) (care pune în evidență produșii de degradare a fibrinogenului și fibrinei — PDF — în cadrul fibrinolizei secundare). PDF sînt superiori valorii de 10 γ/ml.

11. *Monitorizarea gazelor în sîngele arterial* (pO_2 și pCO_2).

12. *Fosfatemia* (hipofosfatemia ca și hiperlipidemia se întîlnesc în infecțiile cu Gram-negativi; mecanismul e necunoscut). Fosfatemia poate fi scăzută la un sugar și din alte motive (ex. rahitism).

13. *Presiunea venoasă centrală* se va monitoriza prin instalarea unui cateter într-o venă intratoracică; procedeul cel mai des folosit este introducerea unui cateter prin jugulara externă pînă în vena cavă superioară sau atriul drept (AD).

Valori normale: la sugar 4—8 cm apă, la adult 2 pînă la 5 cm apă. Valorile normale merg pînă la 12 cm apă. Valori mai mari de 15 cm apă, indică hipervolemie sau edem pulmonar iminent. Prin determinări repetate obținem tendința PVC (care e mai importantă decît valorile izolate ale sale).

Tehnica: mică incizie transversală deasupra venei jugulare externe, în care se inseră un cateter Silastic, care intră în vena jugulară externă și apoi în cava superioară și atriul drept. Un manometru este conectat la cateterul intravenos și atașat izoletei sau patului (fig. 3.221). Linia bazală (nivelul zero), care se socotește că trece prin AD este situat la 1/2 distanței între stern și coloana vertebrală. Mai rar se poate ajunge cu un cateter din vena bazilică în vena cavă superioară.

Presiunea venoasă centrală reflectă mai mulți factori:

— întoarcerea venoasă la cord (presarcina). În colapsul hipovolemic, aceasta e scăzută și PVC poate scădea pînă aproape de zero;

— distensibilitatea și contractilitatea camerelor drepte ale cordului; în șocul cardiogen PVC este crescută peste 8 cm apă, arătînd golirea deficitară a cordului;

— tonusul adrenergic al venelor centrale;

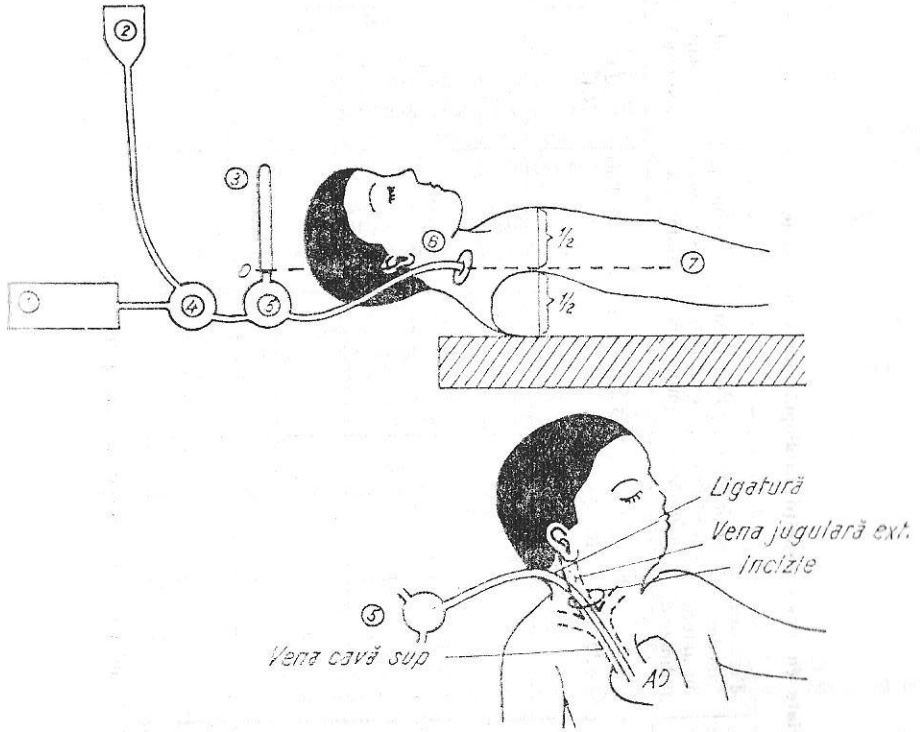


Fig. 3.221. — Măsurarea presiunii venoase centrale.

1. Pompa Harward; 2. Recipient de lichid pentru perfuzie; 3. Manometru; 4 i 5. Robinete cu 3 căi; 6. Tub silastic; 7. Nivelul O.

— factori extracardiaci (presiunea intratoracică complianța pulmonară, presiunea abdominală).

Dacă putem exclude situațiile în care presiunea intratoracică e crescută (ex. pneumotoraxul, în timpul plînsului copilului) PVC reflectă în mod principal volumul sanguin ce se întoarce la cord și capacitatea atriului drept (AD) și ventriculului drept (VD) de a-l împinge.

Cateterul de plastic (de preferință radioopac, pentru ca poziția sa să poată fi verificată radiologic) se poate utiliza și pentru recoltări și pentru administrare de medicamente, iar la nou-născuți pentru exsanguino-transfuzie. Cateterul e lăsat pe loc pînă la depășirea situației, el servind la monitorizarea PVC (determinări succesive în timpul administrării lichidelor și medicamentelor, pentru aprecierea răspunsului la tratament). Dacă PVC crește brusc în timpul tratamentului de umplere a patului vascular, înseamnă că amenință o hipervolemie sau/și o insuficiență cardiacă (colapsul, din hipovolemic, devine cardiogen). În șocul cardiogen, în care cordul stîng e incompetent, presiunea diastolică a arterei pulmonare (ce reflectă presiunea la

Tabelul 3.48 bis

Modificări hemodinamice tipice, asociate cu unele condiții cardiopulmonare anormale (R. K. Crone)

Etiologie	Alură ventriculară	Presiunea în atriul drept	Presiunea medie în artera pulmonară	Rezistența vasculară pulmonară	Presiunea în capilarele pulmonare	Presiunea arterială sistemică	Rezistența vasculară sistemică	Index cardiac
Valori normale	1–2 90–160 2–6 75–120 6–10 70–110 ani	1–5 Torr	10–20 Torr	<3 R.U*	5–12 Torr	65–80 Torr	<15 R.U	2,5–4l/min. m^2
Hipovolemie	↑	↓	↓	– ↑	↓	↓	↑	↓
Pneumotorax sub tensiune	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↓
Miocardită (insuficientă biventriculară)	↓ – ↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↓
Insuficiență respiratorie acută	↑	↓ – ↑	↑	↑	↓	↓	↑	↓
Sepsis	↑	↓ – ↑	↑	↑	↓ – ↑	↓	↓	↓
Anafilaxie	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Embolie pulmonară	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↑	↓

↑ = crescut; ↓ = scăzut; – = nemodificat; * R.U. = unități de rezistență, calculate prin împărțirea diferenței între presiunea arterială medie și presiunea venoasă medie la indexul cardiac

sfîrșitul diastolei VS) e un ghid mai bun decît PVC (se măsoară cu cateterul cu balon din artera pulmonară — Swan-Ganz).

14. *Măsurarea PVC* are mare valoare pentru înlocuirea de volum la pacientul cu șoc hipovolemic; ca *indicatori ai perfuziei periferice*, mai importante sînt *urmărirea diurezei, stării mentale, presiunii sanguine*. În anumite cazuri, însă acești parametri sînt insuficienți. O monitorizare superioară se obține prin catetere arteriale și cateterul Swan-Ganz.

Cateterele arteriale se pot introduce prin artera brahială pînă în aorta proximală sau prin artera femurală pînă în aorta distală.

Cateterul Swan-Ganz permite măsurarea precisă a debitului cardiac, a presiunii din capilarele pulmonare *(pulmonary capillary wedge pressure)**, a presiunii din AD.

Acestea sînt necesare pentru a evalua severitatea congestiei pulmonare și pentru a dirija măsurile terapeutice (inclusiv pentru aprecierea obiectivă a efectelor agenților inotropi).

Cateterul Swan-Ganz (cu balon la vîrf) a ușurat mult măsurarea la patul bolnavului a acestor parametri. O variantă nouă a acestui cateter are un lumen triplu ce conține și un mic thermistor pentru determinarea debitului cardiac prin diluție termală (debitul cardiac se mai poate măsura prin diluția unui colorant — indocianin — verde, *cardio-green*).

Un lumen al cateterului Swan-Ganz este întrebuințat pentru a umfla balonul cu aer sau CO_2 (nu cu apă sau soluție salină). Cînd balonul e umflat la volumul necesar, el este dus de fluxul sanguin prin AD și VD în artera pulmonară.

Un alt lumen se deschide la vîrful cateterului și e utilizat pentru înregistrarea presiunilor și pentru recoltarea probelor de sînge din artera pulmonară (pentru determinarea conținutului în oxigen).

Un al treilea lumen este poziționat în așa fel încît să se deschidă în AD, cînd vîrful cateterului e în artera pulmonară (pentru determinarea simultană a presiunii „de înfundare" a capilarelor pulmonare și a presiunii din AD).

Thermistorul e situat la 4 cm de vîrful cateterului și el e sensibil la temperatura sîngelui din artera pulmonară (ceea ce permite determinarea debitului cardiac).

Cateterul Swan-Ganz se inseră percutan sau prin denudare venoasă la plica cotului.

Tot cu acest cateter se măsoară presiunea diastolică din artera pulmonară (ea fiind bine corelată în unele cazuri cu presiunea din capilarele pulmonare).

Utilizarea cateterului Swan-Ganz nu e asociată de obicei cu un mare risc pentru pacient; complicațiile întîlnite sînt: infarctul arterei pulmonare, tulburări de ritm, ruptura arterei pulmonare (foarte rar).

15. *Testul cu limulus poliphemus*. Bang și Levin au descris în 1964 o metodă ce dă rezultatul în 3—4 ore. Ea e foarte sensibilă, detectînd 0,1—1 nanogram de endotoxină pe ml de ser. Metoda are (așa cum se va vedea) și limitele sale. Metoda se bazează pe descoperirea că lizatul din amebocitele crabului *Limulus poliphemus* — se gelifică în prezența unor cantități mici de endotoxină. Pe crabul Maia Prof. Cantacuzino a descoperit același lucru cu 45 ani înaintea lui Levin (la Roscoff — Franța). Preparatele de extracte de limulus variază mult în eficacitate: extractele liofilizate dau un procentaj scăzut de rezultate (+), în timp ce extractele neliofilizate și neînghețate dau un mare procentaj de rezultate (+). O altă limitare a metodei o constituie faptul că în caz de bacteriemie, există mai puțin de 100 bacterii

* Presiunea capilară pulmonară „de înfundare" (înregistrată la punctul de pătrundere a sondei în artera pulmonară spre sectorul capilar). Este presiunea măsurată în artera pulmonară distală, atunci cînd artera pulmonară a fost obstruată proximal (de balonașul cateterului Swan-Ganz). Ea reflectă regimul de presiune din atriul stîng și venele pulmonare. Normal această presiune e mai mare de 10 mmHg.

pe ml de sînge, în timp ce pentru a obține un test (+) cu limulus sînt necesare 1000 bacterii pe ml sînge. Dacă endotoxina pătrunde în sînge și din alte surse (de ex. în caz de peritonită) se obțin rezultate (+) și în caz de număr mai mic de germeni în sînge.

S-a mai stabilit că există o globulină în plasma umană normală, ce leagă endotoxina. Această legătură e probabil primul pas în degradarea și detoxificarea endotoxinei. Sîngele nou-născuților conține 1/10 din concentrația acestei globuline (față de concentrația ei în sîngele mamei).

O ultimă utilizare a testului cu limulus s-a realizat în diagnosticul meningitei cu germeni Gram-negativi. Întrucît bariera hematoencefalică este impermeabilă la endotoxină, un test (+) în LCR arată că e vorba de o meningită cu Gram-negativi (înainte de apariția pleiocitozei) și nu de trecerea endotoxinei din sînge, în cursul unei eventuale bacteriemii.

16. *Criteriile de gravitate* într-o meningococemie fulminantă sînt următoarele cinci (Stiehm, Damrosch): purpură extensivă apărută în mai puțin de 12 ore; absența hipercitozei rahidiene (mai puțin de 20 elemente/mm³); totuși din LCR se poate evidenția meningococul — la examen direct sau culturi; absența hiperleucocitozei (leucocite sub 10 000/m³) ;VSH sub 10 mm în prima oră. La acestea Niklasson adaugă încă două: hipertermie (peste 40°C); trombocitopenie (sub 100 000/mm³).

Lewis acordă o valoare prognostică comei (absența reacției coordonate la durere).

Deci înainte de apariția semnelor de șoc, existența a 2—3 criterii peiorative indică iminența colapsului.

3.8.6. DIAGNOSTIC

Se pune pe semnele menționate mai sus. Diagnosticul etiologic poate fi sugerat de istoric și examenul fizic. Traumatismul e evident în istoricul bolii și e confirmat la inspecție. Istoricul de diaree și vărsături la un copil cu semne de deshidratare duce rapid la diagnosticul de hipovolemie.

Examenul cordului, ECG și circumstanțele de apariție (de ex. după operație pe cord deschis) ne orientează spre colaps cardiogen.

Contextul infecțios, tulburările de coagulare ne îndreaptă spre un șoc infecțios. Semnele specifice meningococemiei fulminante (cu șoc) au fost menționate mai sus.

Se va face rapid un bilanț biologic, folosind datele rezultate din semnele paraclinice și de laborator.

Cinci componente intră în planificarea regimului terapeutic: mecanismul inițial; durata șocului; nivelul activității nervoase superioare; starea circulației periferice; performanța miocardului.

3.8.7. TRATAMENT

Tratamentul colapsului este diferit în funcție de tipul de colaps. El cuprinde:

A. *tratamentul patogenic* (medicamentos sau hemodinamic), care este tratamentul inițial;

B. *tratamentul etiologic* (tratarea cauzei ce a dus la colaps) nu e cu putință din primul moment, întrucît de multe ori descoperirea cauzei necesită timp.

Tratamentul colapsului are trei obiective: a) creșterea debitului cardiac pentru acoperirea nevoilor tisulare; b) distribuirea sîngelui la organele vitale, dacă debitul cardiac nu poate fi crescut efectiv; b) menținerea presiunii sîngelui arterial, pentru asigurarea perfuziei creierului, cordului și pentru menținerea filtrării glomerulare.

1. *Măsuri generale* (indispensabile înainte de aplicarea celor două tipuri de tratament):

a) asigurarea permeabilității căilor respiratorii (la nevoie administrarea de oxigen pe mască sau ventilație artificială);

b) cateterizarea uneia sau mai multor vase (pentru a nu fi stînjeniți în aplicarea tratamentului de obstruarea unui vas). Se pretează la cateterizare vena safenă internă (retromaleolar sau în triunghiul Scarpa, unde are o poziție anatomică aproape invariabilă și departe de manevrele ventilatorii și de masajul cardiac extern). Se mai poate cateteriza cu ușurință jugulara externă, iar vena jugulară internă și subclavie numai de cei ce stăpînesc bine tehnica. Incidentele ce pot surveni în canularea ultimelor două vene — prin defect de tehnică — sînt: puncția arterei carotide, hemotorax, penumotorax. „Capitalul venos" al sugarului este în genere limitat;

c) poziție în decubit dorsal (în șocul hipovolemic și septic) cu capul mai jos decît picioarele (sîngele din membrele inferioare crește volumul sanguin ce irigă creierul*, eventual cu sondă gastrică (pentru evitarea aspirației de lichid gastric); poziție ridicată (în șocul cardiogen).

2. *Monitorizarea bolnavului în șoc:* a) instalarea unui cardiomonitor;

b) introducerea unui cateter vezical, pentru aprecierea răspunsului la terapie. Pentru momentul cînd este utilă cateterizarea vezicii — vezi mai jos;

c) urmărirea presiunii gazelor sîngelui arterial și a pH-ului sanguin;

d) instalarea unui dispozitiv pentru măsurarea PVC. Monitorizarea PVC indică starea volemiei și nevoia de înlocuire lichidiană. Cateterul se inseră prin vena antecubitală sau jugulară externă. PVC obținută cu un cateter care a ajuns pînă în vena cavă superioară este normal între 5—8 cm H_2O, dar ea trebuie crescută la 10 cm H_2O dacă dorim să obținem un debit cardiac adecvat în tratamentul șocului. PVC reflectă presiunea de umplere a ventriculului drept;

e) instalarea unui cateter Swan-Ganz (cateter cu balon în vîrf) cu care se poate estima presiunea de umplere a VS, din măsurarea presiunii capilare „de înfundare".

Un cateter cu lumen dublu se introduce intravenos (eventual sub ecran radiologic dar obligatoriu cu monitorizare ECG concomitentă) pînă în artera pulmonară; balonașul de la vîrf este umplut cu aer și el poate fi împins de curentul sanguin într-o poziție de „înfundare capilară" într-una din arterele pulmonare. Presiunea înregistrată distal de balonaș este presiunea capilară de „înfundare" și apariția pe osciloscop a undei presiunii AS confirmă poziția vîrfului cateterului. Presiunea capilară de „înfundare" reflectă presiunea de la sfîrșitul diastolei din VS, dar o discrepanță între acestea poate surveni,

* Această poziție nu poate fi prelungită prea mult timp, întrucît jenează mișcările diafragmului.

dacă există stenoză mitrală severă sau o tumoră în AS. Dacă, pentru anumite motive, nu se poate obține presiunea capilară de înfundare, presiunea diastolică din artera pulmonară o poate înlocui. Cateterul cu dublu lumen Swan-Ganz a fost modificat, ca să mai cuprindă un lumen, ce permite măsurarea presiunii de la sfîrșitul diastolei din VD, simultan cu presiunea de înfundare. O altă modificare include un sensor de temperatură la vîrf, ce permite detectarea modificărilor de temperatură după o injecție de dextroză rece în AD; curba de diluție a temperaturii ce se obține cu sensorul de temperatură oferă o estimare a debitului cardiac. O altă modificare a cateterului Swan-Ganz include un electrod ce permite înregistrarea continuă a ECG intracardiace.

Cateterul Swan-Ganz e scump și poate duce la complicații (aritmii, septicemie, infarct pulmonar). E însă un instrument foarte util pentru monitorizarea pacienților cu șoc sever și pentru aprecierea administrării de lichide și de amine simpatomimetice.

Cateterul trebuie scos după 48 ore (pentru a evita septicemia sau infarctul pulmonar) și nu trebuie lăsat în acest interval în mod continuu în poziția de „înfundare". Presiunea capilară de înfundare normală este 12 mmHg, ca și presiunea diastolică în artera pulmonară, dar ea trebuie crescută pînă la 15—20 mmHg în tratamentul șocului.

O discrepanță între presiunile din AD și atriul stîng (AS) poate apărea la pacienții cu leziuni miocardice ale ventriculului stîng (VS), sau traumatisme — situații în care o presiune crescută în AS sau o presiune capilară de înfundare crescută pot fi concomitente cu o presiune scăzută în AD; în asemenea situații numai monitorizarea presiunii în AD ar putea conduce la o înlocuire de volum periculos de mare.

Invers, pacienții cu o boală pulmonară, embolie pulmonară, HT pulmonară și (în genere) afectare a miocardului VD prezintă nivele de presiune relativ mari în AD, în comparație cu presiunea capilară pulmonară de înfundare și decizia de evitarea lichidelor (în această situație) ar putea lipsi pacientul de o terapie importantă.

f) În mod ideal, cateterizarea arterială este utilă pentru monitorizarea presiunii arteriale (cînd e greu de măsurat presiunea arterială cu sfigmomanometrul).

Se preferă canularea arterei femurale, care este cea mai proximală arteră mare (se poate canula și artera radială sau brahială).

g) Măsurarea debitului cardiac prin tehnica termică (vezi mai sus) sau cu un colorant este utilă numai la puțini pacienți. Ca indicator al perfuziei corpului se poate folosi conținutul de oxigen al sîngelui venos amestecat sau al sîngelui din artera pulmonară. Se admite constanța consumului de oxigen al corpului în totalitate, faptul că acest consum nu se schimbă brusc și că conținutul oxigenului în sîngele arterial este mare și nu variază semnificativ. O diferență arteriovenoasă de oxigen de 6 ml la decilitru (sau mai mult) indică o perfuzie tisulară redusă.

3.8.7.1. TRATAMENTUL PATOGENIC (medicamentos sau hemodinamic)

I. Elementele ce determină debitul cardiac sînt **alura ventriculară și debitul-bătaie**; o creștere a oricăreia din ele poate avea efecte favorabile.

A. *Alura cordului.* Întrucît există de obicei tahicardie, o creștere și mai mare a alurii cordului poate să nu fie eficientă, în vreme ce, dacă există

alură relativ normală, ea poate fi crescută, prin vagoliză sau stimulare beta$_1$ cardiacă (cronotropie pozitivă). Principalul agent vagolitic este atropina (0,01 mg/kg) și agenții cronotropi pozitivi cei mai utilizați sînt isoproterenolul și adrenalina. La copii, o creștere cu 30—50% a alurii cordului (față de nivelul inițial) este bine tolerată și va crește debitul cardiac în mod substanțial (fig. 3.222).

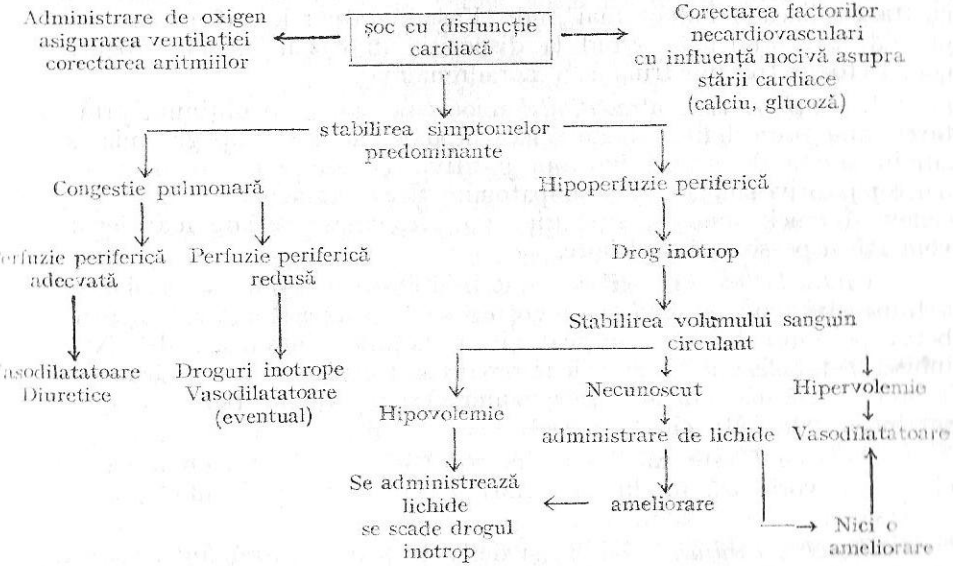


Fig. 3.222. — Măsuri farmacologice pentru ameliorarea funcției cardiace la bolnavii cu șoc (Perkin R. M., Levin D. L.).

B. O creștere a *debitului-bătaie* se obține pe mai multe căi: prin creșterea presarcinii; prin scăderea postsarcinii; prin ameliorarea contractilității.

1. *Creșterea presarcinii* se face prin perfuzii de înlocuitoare de volum, ce cresc presiunea venoasă centrală. Nu există presiune venoasă centrală optimă și numai prin creșterea prudentă a perfuziei cu cîte 10 ml/kg — o dată, se poate aprecia efectul asupra debitului cardiac. După cum s-a menționat, PVC e influențată de factori extracardiaci (presiunea intratoracică, presiunea abdominală). Numai după repetate măsurări ale debitului cardiac la diferite nivele ale PVC, va putea fi determinată PVC optimă. Dacă debitul cardiac scade, în același timp în care crește PVC, dilatarea ventriculară poate fi severă și sînt indicate mai degrabă diuretice și vasodilatatoare decît înlocuitoare de volum. În afară de bolile obstructive ale VD, presiunea de umplere a VD corespunde cu aceea a VS. Insuficiența VS izolată, fără un grad de insuficiență VD, este rareori întîlnită la copil.

2. *Reducerea postsarcinii* este indicată mai ales cînd „insuficiența pompei" coexistă cu o rezistență vasculară sistemică crescută. În aceste circumstanțe, poate fi avantajos să reducem postsarcina și munca ventricu-

lară, pentru ca ventriculul să pompeze mai eficient. Reducerea postsarcinii se poate face:

— fie cu un vasodilatator direct ca nitroprusidul de sodiu;

— fie cu un beta agonist (isoproterenolul);

— fie cu un alfa-antagonist (fentolamină, tolazolină).

Reducerea postsarcinii este greu de controlat și hipotensiunea asociată poate reduce perfuzia coronară în aceeași măsură; în loc să amelioreze eficiența cardiacă o reduce mai mult. Vasodilatatoarele trebuie întrebuințate cu extremă prudență, avînd la dispoziție în caz de nevoie droguri vasoconstrictoare (phenylefrina sau noradrenalina).

3. *Ameliorarea contractilității* miocardice poate fi obținută prin corectarea unor dezechilibre metabolice (hipoxie, acidoză, hipoglicemie) și prin administrarea de agenți inotropi pozitivi. Drogurile ce posedă proprietăți inotrop pozitive sînt: aminele simpatomimetice (beta-agoniști); xantine și glucagon. Întrucît aminele simpatice vor fi expuse pe larg mai departe, ne vom referi pe scurt la celelalte.

Xantinele (ca aminofilina) sînt inhibitori ai fosfodiesterazelor care au acțiune slabă introp (+) și cronotrop (+), relaxează mușchii netezi (efect $beta_2$ pe musculatura bronșică) și au acțiune diuretică slabă. Xantinele inhibă metabolismul AMP ciclic și rareori sînt utilizate în scop hemodinamic. Teoretic, însă, ele sînt sinergice cu aminele simpatomimetice care stimulează producerea de AMP ciclic.

Glucagonul este un agent inotrop (+), care se întrebuințează rar în clinică. Favorizează producerea AMP ciclic (vezi cap. insuficiența cardiacă congestivă).

Glicozizii cardiaci (digitala și derivații săi) se întrebuințează în insuficiența cardiacă (vezi cap. 3.9).

Efectele digitalei sînt: creșterea contractilității miocardice (pe cordul insuficient), creșterea debitului cardiac și scăderea presiunilor de umplere ventriculare. Acestui efect inotropic i se poate opune o vasoconstricție periferică (directă și reflexă), care este mai evidentă în cazul funcției normale ventriculare stîngi și după injecția intravenoasă rapidă. Deci, digitala poate produce o creștere a stării inotrope contracarată de o creștere a postsarcinii (vasoconstricție); rezultatul este, în acest caz, nemodificarea debitului cardiac. Debutul acțiunii sale este întîrziat și are o toxicitate semnificativă (bradicardie sinusală, tahicardie atrială cu bloc AV, întîrzierea conducerii A-V sau bloc AV, tahiaritmii ventriculare). Toxicitatea digitalei e previzibilă, mai ales cînd nivelele K și calciului seric și ale pH-ului sînt instabile. Întrucît debutul acțiunii medicației digitalice este mult mai întîrziat decît acela al agenților simpatomimetici și întrucît toxicitatea lor e greu de prevăzut, este preferabil să ne abținem de la utilizarea precoce a digitalicelor la copilul sever bolnav (în cazul șocului) (R. K. Crone). Unele întrebuințări ale digitalei vor fi menționate la tratamentul colapsului endotoxic.

Terapia cu bicarbonat poate fi citată în aceeași ordine de idei; întrucît acidoza deprimă funcția miocardului, este un indicator fidel al perfuziei tisulare inadecvate și face receptorii adrenergici din aparatul cardio-vascular insensibili la aminele simpatomimetice, care astfel nu își pot manifesta efectele inotrope (+).

Terapia cu calciu are și ca efect inotrop (+). Scăderea calciului (seric) ionizat se produce ca urmare a hipoperfuziei tisulare. Mecanismul e necunoscut (unii admit o lezare ischemică sau toxică a glandelor paratiroide). Scăderea calciului ionizat este asociată cu depresia funcției miocardice, tahicardie, hipotensiune, acidoză, cianoză, alterarea stării de conștiență, excitabilitate a nervilor motori. Hipocalcemia apare frecvent la copiii cu colaps, ca urmare a administrării de cantități mari de albumină, sînge sau plasmă. Calciul seric total nu reflectă fracția ionizată în această situație instabilă și astfel, în ciuda unei calcemii totale normale, fracția ionizată poate fi scăzută. Dacă se injectează mai mult de 40 ml/kg de albumină 5% sau plasmă, se va injecta intravenos 10—20 mg calciu elementar pe kg, sub formă de soluție 10% de clorură de calciu (0,1—0,2 mg/kg). Se preferă calciu clorat în loc de calciu gluconat întrucît calciul este în forma ionizată (în calciul clorat), fără să fie nevoie de metabolizarea substratului anionic. Întrucît calciul în această formă are și efectul de creștere discretă a rezistenței vasculare sistemice, se poate utiliza la bolnavii cu septicemie sau anafilaxie. Riscul terapiei cu calciu este bradicardia (ce se evită prin administrarea lentă). De asemenea se va evita perfuzia cu calciu la pacienții digitalizați (pentru a evita exacerbarea aritmiilor induse de digitală).

Hipomagneziemia se va căuta cînd pacientul hipocalcemic nu răspunde la terapia de înlocuire cu calciu.

Normalizarea perfuziei organelor periferice se poate obține prin corectarea stării existente a tonusului vaselor periferice.

II. **Redistribuirea sîngelui în microcirculație** prin reducerea vasoconstricției sau a vasodilatației (utilizată mai ales în șocul septic, numit și șoc de distribuție).

A. *Reducerea vasoconstricției* (dacă aceasta este dominantă, ca în colapsul hipovolemic și colapsul cardiogen). Vasodilatația se poate realiza prin:

1. agenți farmacodinamici $beta_2$ stimulatori care, după unii cercetători, ar relaxa numai sfincterul precapilar, motiv pentru care sînt indicați în faza I a colapsului). Aici intră isoproterenolul și alupentul (0,1 μg/kg/minut intravenos).

2. agenți farmacodinamici alfa-blocanți care, după unii cercetători, ar relaxa și sfincterul post-capilar, motiv pentru care pot fi utili și în faza a II-a a colapsului. Aici intră: fenoxibenzamina 0,2 mg/kg/24 ore, clorpromazina, hiderginul 5—15 μg/kg — lent intravenos; în aceeași categorie intră și cortizonul în doze uriașe (hidrocortizon hemisuccinat pînă la 150 mg/kg, administrat într-o singură priză). Atît alfa-blocanții cît și beta stimulatorii cresc volumul circulant, cresc întoarcerea venoasă (eliberînd sîngele care stagna în splanhne), cresc presarcina și pot duce la o împovărare a cordului și la insuficiență cardiacă brutală. De aceea, aceste droguri se administrează numai sub control atent al PVC și numai avînd la îndemînă un drog inotrop (+) ce acționează foarte rapid (vezi tabelul 3.50) — droguri cu efect cardiac — $beta_1$-stimulant.

3. dopamina care — prin intermediul receptorilor delta — produce vasodilatație splanhnică și renală.

B. *Reducerea vasodilatației* (dacă aceasta este dominantă, ca în colapsul septic sau în anafilaxie).

Vasoconstricția se poate realiza prin agenți farmacodinamici stimulatori ai receptorilor alfa-adrenergici, (ca noradrenalina de exemplu, arterenol, effortil). Pentru alegerea agentului farmacodinamic cel mai potrivit trebuie să cunoaștem fiziologia receptorilor alfa-adrenergici și răspunsul lor la catecolamine endogene sau exogene.

Răspunsul cardiovascular la stimularea adrenergică (manipularea farmacologică a circulației). Răspunsul cardiovascular la revărsarea endogenă de catecolamine este similar cu răspunsul la o perfuzie de catecolamine exogene.

Receptorii disponibili în celulele efectoare cardiovasculare au fost descriși de Alquist, care a definit două tipuri: alfa și beta.

Vasoconstricția arterială indusă adrenergic e mediată de receptorii alfa și vasodilatația e mediată de receptorii $beta_2$.

Toți receptorii cardiaci sînt $beta_1$ (în afară de acei asociați cu circulația coronară). Receptorii adrenergici sînt situați în mușchii netezi ai organelor și sînt înfățișați în tabelul 3.49.

Tabelul 3.49

Răspunsul receptorilor la stimulii adrenergici

Țesut	Receptori	Răspuns
Cord		
Nodul sinoatrial	$beta_1$	creșterea alurii
Nodul atrioventricular	$beta_1$	creșterea alurii
Atrii	$beta_1$	creșterea contractilității
Ventriculi	$beta_1$	creșterea contractilității
Circulația coronară	alfa	vasoconstricție
	$beta_2$	dilatație
Metabolism cardiac	$beta_1$	creșterea glicogenolizei
		creșterea activității adenilciclazei
Vase periferice		
Piele și mucoase	alfa	vasoconstricție
Mușchiul scheletic	$beta_2$	vasodilatație
Splanhne, rinichi	alfa	vasoconstricție
	delta	vasodilatație
Plămîni	$beta_2$	bronhodilatație
	alfa	bronhoconstricție

În ultima vreme, s-au descris receptori asociați cu vasodilatația splanhnică și renală, care răspund specific la dopamină și care sînt numiți dopaminergici sau receptori delta. Receptorii alfa-adrenergici sînt asociați cu vasoconstricția cutană, coronară, splanhnică și renală. Agoniștii alfa-adrenergici pot determina de asemenea bronhospasmul.

Exemple de alfa-agoniști puri sînt methoxamina și phenylepprina. Phentolamina (Regitina) și Tolazolina (Priscolina) sînt exemple de alfa-antagoniști. Aceștia din urmă inhibă competitiv alfa-agoniștii și suprimă tonusul autonom alfa, cînd sînt administrați exogen.

Phentolamina (Regitina) crește debitul cardiac și scade rezitența vasculară sistemică și pulmonară. Se începe cu 1 μg/kg/minut și se crește cu 1 μg/kg pe minut, pînă la efectul dorit. Doza maximă 7 μg/kg/minut.

Efecte secundare: poate produce infarct miocardic, spasm vascular cerebral și ocluzie cerebrovasculară în legătură cu episoadele de hipotensiune marcată. Poate produce tahicardie și disritmie.

Se poate folosi în șocul cardiogen, ca și în șocul septic. Durata acțiunii 20—40'. Are efecte inotrope indirecte. Este scump.

Receptorii periferici ($beta_2$) sînt asociați cu vasodilatația mușchiului scheletic și cu bronhodilatația.

Receptorii cardiaci $beta_1$ mediază creșterea automatismului sinoatrial și a nodului atrioventricular, creșterea conducerii atrioventriculare, creșterea contractilității atriale și ventriculare — inotropie (+) cu o creștere concomitentă a travaliului cardiac și a metabolismului cardiac. Beta-agonistul pur este isoproterenolul și există mai mulți beta-antagoniști, cel mai comun fiind propranololul (Inderal).

Delta-receptorii ce mediază vasodilatația splanhnică și renală, sînt influențați de dopamină și antagonizați de droperidol.

În afară de agoniștii puri (alfa și beta) există amine simpatomimetice care sînt agoniști micști: noradrenalina, adrenalina și dopamina.

Aminele simpatomimetice (beta-agoniști) sînt întrebuințate în mod obișnuit în terapia intensivă a colapsului (în special în tipul septic și în tipul cardiogen) (vezi tabelul 3.50).

Avantajele lor sînt: debut rapid al acțiunii, ușurința controlării dozelor și semi-viața lor foarte scurtă. Din acest motiv administrarea lor se face cu o pompă electrică, de preferință pe o altă venă decît restul lichidelor cu electroliți.

Noradrenalina este mediatorul natural al activității sistemului nervos simpatic. Are efecte alfa și beta în funcție de doză. Este un alfa-agonist în mod principal, dar are efecte slabe $beta_1$ (cardiace). În doze mici efectul hemodinamic major este inotropie cardiacă și cronotropie cardiacă cu moderată vasoconstricție periferică. În doze mai mari, efectul principal e vasoconstricția periferică, care crește post-sarcina ventriculară și poate reduce semnificativ debitul cardiac. Poate fi utilă temporar, cînd presiunea diastolică e așa de mică, încît compromite perfuzia coronară. Creșterea presiunii de perfuzie se face pe seama fluxului sanguin splanhnic și renal. De aceea, utilizarea ei nu intră în discuție decît pentru perioade foarte scurte.

Fiind puternic alfa-agonist poate produce bronhospasm la unii pacienți. Produce necroză tisulară dacă nu este injectată strict intravenos.

Adrenalina e un agent simpatomimetic cu *proprietăți puternice* $beta_1$ *(cardiace)* și cu efect vascular dual, în funcție de doză:

— În doze relativ mici (0,1 μg/kg/minut) efectul dominant este $beta_2$ (reducere în rezistența vasculară sistemică).

— În doze mai mari (0,5 μg/kg/minut) se comportă mai ales ca alfa-agonist (vasoconstrictor) care are numai moderate efecte cardiace $beta_1$. Efectele alfa (creșterea rezistenței vasculare sistemice) pot fi utile în endotoxemie (colaps septic), în anafilaxie (cînd amenință scăderea rezistenței vasculare).

Precauții și complicații. Supradozarea poate produce hemoragie cerebrovasculară, edem pulmonar sau aritmii. Nu se vor adăuga alcaline la

Tabelul 3.50

Aminele simpatomimetice (după R.K. Crone)

Agent	Doze	Efect vascular periferic			Efect cardiac	Comentariu
		Alfa	Beta a_2	Delta	Beta a_1	
Phenylephrină	0,1–0,5 µg/kg/minut	4+	0	0	0	crește rezistența sistemică, fără să crească inotropia, poate produce ischemie renală
Isoproterenol	0,1–0,5 µg/kg/minut	0	4+	0	4+	puternic agent inotrop(+) și cronotrop (+); vasodilatator periferic → reduce pre-sarcina (necesită urmărirea atentă a PVC); poate „fura" sînge din irigația renală; pentru a-l duce spre țesuturi ce nu se află în stare critică (mușchiul scheletic); crește consumul de O_2 al miocardului
Noradrenalina (nor-epinefrina)	0,1–0,5 µg/kg/minut	4+	0	0	2+	crește rezistența sistemică; inotrop slab; poate produce ischemie renală. Rar întrebuințată în prezent.
Adrenalina (epinefrina)	0,1 µg/kg/minut 0,2–0,5 µg/kg/min.	2+ 4+	1–2+ 0	0 0	2–3+ 4+	Efect beta 2 în doze mici, e cel mai bun drog pentru menținerea presiunii sanghine în anafilaxie și în intoxicația medicamentoasă. Poate duce la ischemie renală, crește consumul de O_2 al miocardului, crește acizii grași liberi și glucoza (în sînge).
Dopamina	2–4 µg/kg/min 4–8 µg/kg/min. >10 µg/kg/min.	0 0 2–4+	0 2+ 0	2+ 2+ 0	0 1–2+ 1–2+	Vasodilatator splanhnic și renal; se poate utiliza împreună cu isoproterenol; creșterea dozei produce creșterea efectului alfa; poate crește rezistența vasculară pulmonară
Dobutamina	1–10µg/kg/min.	0	1+	0	2+–4+	Efect inotrop pozitiv cu efect cronotrop minimal Probabil util la copiii mai mari de 1 an cu șoc cardiogen

Notă: 1000 micrograme (µg) = 1 mg.

perfuzie (inactivează drogul). Nu se administrează simultan cu isoproterenolul, pentru că pot apărea tulburări de ritm serioase. În timpul administrării se monitorizează presiunea arterială sistemică și alura ventriculară.

Dopamina (precursorul noradrenalinei) activează receptorii delta, beta și alfa, în funcție de doză.

— În doze foarte mici (2—4 µg/kg/minut) produce vasodilatație splanhnică și renală, cu scăderea rezistenței vasculare sistemice.

— În doze intermediare (4—8 µg/kg/minut) are o acțiune moderată inotrop pozitivă ($beta_1$) și efecte vasculare sistemice ($beta_2$).

— În doze mari (> 10—15 µg/kg/minut) acționează asemănător cu noradrenalina (efect alfa, vasoconstrictor).

Nu se amestecă cu bicarbonat (care inactivează drogul).

Supradozajul dă creșterea excesivă a TA.

Nu se administrează în prezența unor tulburări de ritm (tahidisritmii sau fibrilație ventriculară).

Se va corecta hipovolemia înainte de a administra drogul.

Dobutamina este o catecolamină mai nouă cu acțiune selectivă $beta_1$ agonistă.

Dozele uzuale 1—10 µg/kg/minut. Are efect inotrop pozitiv, cu efect cronotrop minimal; are slabă activitate $beta_2$; probabil e utilă la copiii peste 1 an cu șoc cardiogen (eficacitatea sa este însă în studiu).

Spre deosebire de cele 3 amine simpatomimetice care au efecte mixte, se întrebuințează și *isoproterenolul*, care e un *agonist pur beta-adrenergic*, cu efecte cardiace ($beta_1$) (inotrope și cronotrope) și cu dilatare a patului vascular scheletic ($beta_2$), urmată de scăderea rezistenței vasculare sistemice. Isoproterenolul e o amină simpatică sintetică. Această vasodilatație reduce întoarcerea venoasă la cord, producînd o scădere a presarcinii, și a volumului bătaie. Crește concentrația glucozei în ser.

Cînd folosim perfuzie cu isoproterenol trebuie urmărită foarte atent PVC și îndată ce aceasta scade, volumul circulator trebuie înlocuit. Isoproterenolul crește consumul de oxigen de către miocard și de aceea trebuie întrebuințat cu mare prudență la pacienții cu rezervă cronic limitată. Isoproterenolul este de asemenea un puternic bronhodilatator și e utilizat intravenos și prin inhalație în tratamentul astmului. La toți copiii ce primesc isoproterenol trebuie asigurat un aport adecvat de oxigen, pentru că aritmii cardiace severe pot fi induse de acest drog în caz de hipoxie (tahicardie ventriculară și fibrilație).

Aminele simpatice utilizate în terapeutică la *copil* sînt așa cum se va vedea mai departe: *adrenalina* și *isoproterenolul* (cu sau fără asociere cu dopamină).

La adult, situația e diferită: cele mai utile în tratamentul colapsului sînt noradrenalina și dopamina (indiferent de cauza colapsului). Patologia e de asemenea diferită, prin frecvența colapsului cardiogen (infarct).

Noradrenalina crește contractilitatea miocardică ($beta_1$-receptori) și vasoconstricția periferică (receptori-alfa) e foarte activă în piele, mușchi, pat splanhnic. În coronare există receptorii $beta_2$ producînd coronaro-dilatație. Deci, crește debitul cardiac și redistribuie sîngele din extremități spre cord și creier (chiar dacă pe seama fluxului renal).

Dopamina redistribuie sîngele de la extremități spre rinichi, intestin, cord, creier. Trebuie, însă, doze mari pentru a menține presiunea arterială și fluxul coronar (mai ales după infarct) și aceste doze mari dau vasoconstricție, în loc să dea vasodilatație, cum dau dozele mici).

Adrenalina, în schimb, crește debitul cardiac, dar redistribuie fluxul sanguin din circulația renală și splanhnică spre mușchii scheletici.

Isoproterenolul are efecte pe receptorii $beta_2$ (vasodilatație — scade întoarcerea venoasă — scade debitul cardiac) și pe receptorii $beta_1$ (miocard) (crește debitul cardiac). Efectul final, vasodilatator, variază după diferitele paturi vasculare, în funcție de densitatea receptorilor $beta_2$ și de afinitatea drogurilor pentru ei. Efectul vasodilatator major este asupra patului vascular al mușchilor scheletici. Crește nevoia miocardică de oxigen și deși crește fluxul coronar, zona ischemică din miocard poate fi hipoperfuzată, cum arată creșterea producției de lactat.

Spre deosebire de isoproterenol, noradrenalina scade producerea de lactat de către cord și dopamina este de asemenea eficace, dacă presiunea arterială e menținută.

Isoproterenolul e indicat la adult numai în tratamentul blocului AV complet.

3.8.7.2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

I. **Tratamentul colapsului hipovolemic.** *1. Umplerea patului vascular* pentru creșterea presarcinii se face după etiologia colapsului, cu sînge, plasmă (sau înlocuitori de plasmă) sau cu soluții electrolitice (10 ml de lactat de sodiu Ringer/kg corp). Umplerea patului vascular are unele particularități în meningococemia fulminantă (cu șoc) ce vor fi expuse mai jos.

Redăm mai jos abordarea diagnosticului și tratamentului colapsului la copil după R. K. Crone (fig. 3.223 și fig. 3.224). Spre deosebire de autorul american care preferă soluțiile electrolitice, preferințele noastre se îndreaptă spre înlocuitorii de plasmă (dextran, macrodex).

Soluțiile izotone de cristaloizi trebuie injectate în cantitate dublă (în comparație cu soluțiile de coloizi), pentru a realiza același grad de stabilitate hemodinamică.

Soluțiile de coloizi nu sînt indicate în sindromul de hiperpermeabilitate capilară (din stadiile finale de șoc) și nici în primele ore după arsuri: coloizii trec în aceste cazuri în spațiul extravascular, atrăgînd apa din compartimentul vascular în cel interstițial.

Dacă după primii 10 ml/kg de soluție înlocuitoare de volum nu se obține nici o ameliorare în presiunea arterială sau în perfuzia cutanată, se va perfuza a doua doză de 10 ml/kg. Dacă nu se observă nici o ameliorare după a doua doză, e vorba fie de pierderi care continuă sau de o etiologie diferită și trebuie făcute eforturi pentru diagnostic (vezi algoritmul).

Prima măsură este instalarea unui dispozitiv pentru presiunea centrală venoasă în AD (presarcina VD) și instalarea unui cateter vezical. Presiunea în AD la copii (spre deosebire de adult) reflectă aproape totdeauna presiunea din AS (afară de cazurile de obstrucție în ejecția VD) (R. K. Crone).

Totuși, cînd este posibil, se recomandă monitorizarea prin cateterul Swan-Ganz a presiunii din capilarele pulmonare (*pulmonary capillary wedge pressure*) (N = > 10 mmHg) care reflectă mai bine presiunea din AS; sau se poate utiliza presiunea diastolică din artera pulmonară (dacă aceasta s-a dovedit a se corela cu presiunea din capilarele pulmonare).

PVC se măsoară mai bine la sugari și copii printr-un transductor de presiune decît prin manometrie hidrică (care dă o cifră fals ridicată, din cauza echilibrării dificile la alura rapidă a cordului). La pacientul hipotensiv, trebuie crescută PVC pînă la 5 Torr (cu o soluție înlocuitoare de volum) pînă cînd este atins nivelul presarcinii. Dacă PVC este măsurată cu mano-

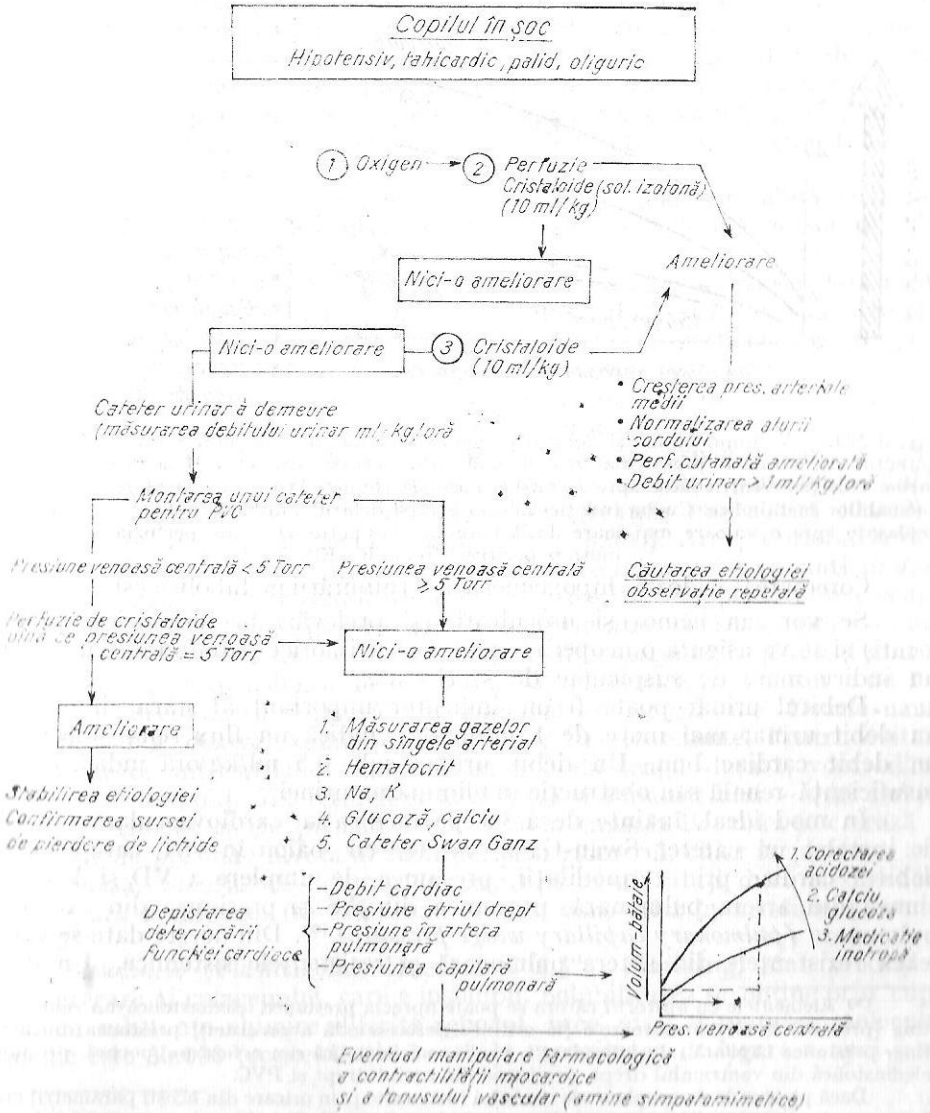


Fig. 3.223.

metru hidric, valorile normale rămîn = 4—8 cm apă (la sugari). Valorile normale pot merge pînă la 12 cm apă (la copilul mai mare).

Dacă nu apare nici o ameliorare în presiunea sanguină, perfuzia cutanată sau debitul urinar, trebuie luat în discuție un colaps cardiogen. Imediat se vor determina gazele din sîngele arterial (O_2, CO_2), electroliții serului, glicemia și calcemia.

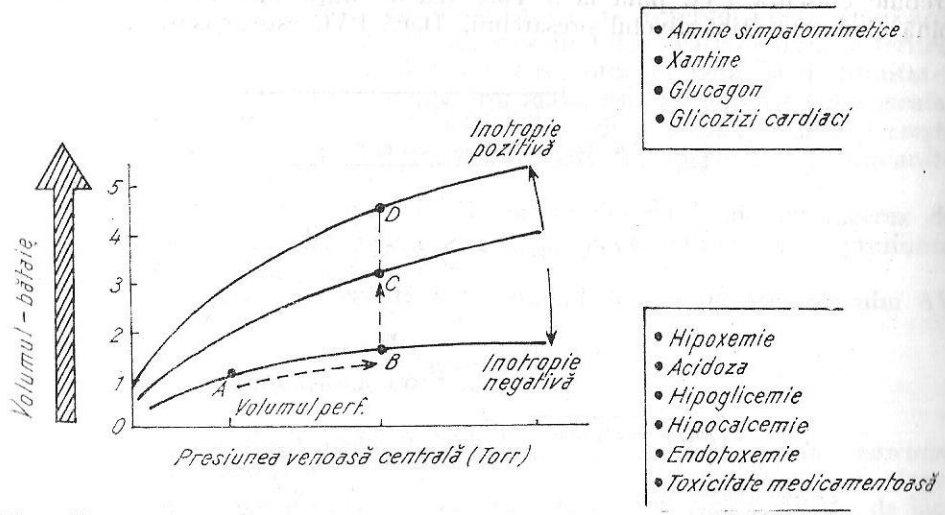


Fig. 3.224. — Volumul bătaie și debitul cardiac sînt crescute la copilul hipovolemic, acidotic (punctul A), crescînd presarcina ventriculară prin perfuzie (punctul B) și prin restaurarea curbei funcției ventriculare spre o curbă normală (punctul C), prin corectarea acidozei și anomaliilor metabolice. Curba funcției miocardice (și debitul cardiac) pot fi — potențial — deplasate spre o valoare mai mare decît normalul (punctul D) prin perfuzia unui agent inotrop pozitiv (Crone R. K.).

Corectarea acidozei, hipoxemiei sau a tulburării metabolice este esențială.

Se vor lua hemo- și uroculturi (și prelevări bacteriologice din alte locuri) și se va asigura o acoperire largă cu antibiotice parenteral, dacă există un indice mare de suspiciune de septicemie.

Debitul urinar poate fi un indicator important al stării circulatorii: un debit urinar mai mare de 1 ml/kg/oră indică un flux renal adecvat și un debit cardiac bun. Un debit urinar sub 0,5 ml/kg/oră indică colaps, insuficiență renală sau obstrucție în eliminarea urinei.

În mod ideal, înainte de a începe medicația cardiovasculară, e bine de instalat un cateter Swan-Ganz, cateter cu balon în vîrf, care măsoară debitul cardiac prin termodiluții, presiunea de umplere a VD și VS, presiunea din artera pulmonară, presiunea din AS și presiunea din capilarele pulmonare *(pulmonary capillary wedge pressure)* (*). Din aceste date se calculează rezistențele din artera pulmonară și rezistențele sistemice. Un index

(*) Elementele cu ajutorul cărora se poate aprecia presiunea telediastolică din ventriculul sting (presarcina) sînt următoarele (în ordinea descrescîndă a preciziei); presiunea din atriul sting, presiunea capilară „de înfundare", presiunea diastolică din artera pulmonară, presiunea telediastolică din ventriculul drept, presiunea din atriul drept și PVC.

Dacă presiunile de umplere ale cordului (măsurate prin oricare din acești parametri) cresc fără o ameliorare a performanței cardiace, administrarea de lichide trebuie oprită (disfuncție cardiacă).

cardiac (*) sub 2,5 l/minut/m² indică insuficiență circulatorie și necesită terapie în continuare. În aceste condiții (umplerea patului vascular), compensarea poate produce o rezistență vasculară sistemică crescută. Dacă rezistența vasculară e scăzută se indică vasoconstricție farmacologică, împreună cu efect inotrop pozitiv (vezi colapsul endotoxic).

Înlocuitorii de plasmă nu necesită testare prealabilă, sînt bine tolerați, sînt sterili, nu trebuie păstrați la rece (dacă flaconul nu e început). Sînt coloizi hidrofili ce transportă apă și electroliți. În raport cu plasma sînt soluții ușor hiperoncotice și deci reexpansionarea volumului intravascular este mai mare decît cantitatea injectată de *plasma expanderi* artificiali. Produc o hemodiluție cu hipoproteinemie, pînă cînd particulele coloide sînt deviate în spațiul extracelular sau excretate renal. Pentru tratamentul de urgență se preferă coloidul cu cea mai înaltă activitate oncotică, adică dextranul.

Dextranul este un polizaharid (polimer al glucozei), ce ia naștere prin acțiunea unui germene *(Bacterium leuconostoc mesenteroides)* asupra unui substrat de zaharoză. Se produce dextran primitiv, care e apoi hidrolizat în molecule de 40.000 și 70.000.

Dextranul 40 (rheomacrodex) e o soluție coloidală injectabilă, conținînd dextran cu greutate moleculară medie 40.000, sub formă de soluție 10% (soluție salină sau glucozată izotone).

Dextranul 70 (macrodex) conține dextran cu greutate moleculară medie 70.000; se prezintă ca soluție 6% în soluție salină sau glucozată izotone. Coloidul de dextran leagă apa în raport invers proporțional cu greutatea moleculară. Dextranul 40 e un *plasmaexpander* mai bun decît dextranul 70, dar cu durată de acțiune mai scurtă (vezi mai jos). 1 g de dextran circulant leagă 20—25 ml apă tisulară și astfel expansionează volumul sanguin (contraindicat în insuficiența cardiacă). 500 ml dextran expansionează volumul sanguin cu 1 200—1 800 ml pentru cîteva ore. Durata persistenței intravasculare este de 2—3 ore (pentru cel cu greutate moleculară 40.000) și 5—6 ore (pentru cel cu greutate moleculară 70.000). Are proprietatea de a desface agregatele eritrocitare, împiedicînd tromboza (efect anti-*sludge*). În concentrații mari (mai mult de 2 g/kg) poate duce la perturbarea coagulării (prin diluarea factorilor de coagulare și prin atac direct asupra mecanismului de coagulare). Nu este indicat în hipofibrinogenemie și alte tulburări ale coagulării. Expansiunea de volum prin administrare de dextran e de 2 ori mai mare decît aceea obținută prin administrare de gelatine. Dozele uzuale sînt 0,5—1 g dextran/kg/într-o perioadă de 10—15 minute. Pentru evitarea deshidratării interstițiale, cînd utilizarea e de lungă durată, vom adăuga soluție de electroliți. Excreția dextranului (ca și a manitolului — vezi mai jos) de către rinichi crește presiunea oncotică în capsula Bowman și crează un gradient de presiune favorabil filtrației prin glomerul, chiar la presiune arterială joasă. Soluția de dextran la pacienții deshidratați duce la o scădere temporară a diurezei (se evită sau se dau doze mici în insuficiența renală acută).

Gelatinele (Plasmagelul, Haemaccel 3,5%, Marisang) sînt produși de desagregare ai colagenului, care e insolubil. Solubilitatea se obține prin cuplarea cu substanțe chimice diferite (glioxal, uree etc.). Greutatea moleculară medie este 30.000 (concentrație 3—4%); capacitatea de legare a apei e mai

(*) Indexul cardiac este debitul cardiac raportat la suprafața corporală.

mică decît a dextranului și persistența intravasculară e mai scurtă (3 ore). Are calciu legat în moleculă (atenție la pacienții digitalizați). Se elimină prin rinichi și intestin.

2. *Corectarea acidozei* — cu bicarbonat de Na în doză inițială de 2 mEq/kg/doză (se poate repeta în funcție de Astrup după 6—8 ore). Acidoza deprimă funcția miocardică.

Corecția acidozei se face cînd pH-ul e mai mic de 7,20, după ce s-a stabilit o ventilație adecvată (pCO_2 < 40 Torr) și în special cînd acidoza este produsă prin pierderea de bicarbonat.

Aminele simpatomimetice sînt ineficiente (chiar în doze mari) în prezența acidozei. După corecția inițială a pH-ului, persistența sau reapariția acidozei metabolice semnifică revenirea hipoperfuziei tisulare (ceea ce necesită intervenție imediată).

Terapia cu bicarbonat poate fi utilizată ca o măsură temporară pentru a face circulația sensibilă la drogurile farmacologice. Perfuzii repetate de bicarbonat duc rapid la hipernatremie și hiperosmolaritate și nu pot neutraliza acidoza lactică progresivă, asociată cu perfuzia tisulară inadecvată. Hipercorecția acidozei (deci alcaloza) scade eliberarea de oxigen la țesuturi prin devierea curbei de disociație a oxihemoglobinei spre stînga și produce hipokaliemie și/sau hipocalcemie. La pacienții cu acidoză respiratorie administrarea de bicarbonat poate agrava acidoza (bicarbonatul este metabolizat în CO_2 și apă, urmat de creșterea pCO_2). Corectarea prea rapidă a acidozei cu bicarbonat poate duce la o acidoză paradoxală în LCR și celulele creierului (*).

3. *Diureticele* sînt utilizate pentru scoaterea rinichiului din regimul de colaps. E important să menținem fluxul urinar și să încercăm să prevenim necroza tubulară renală.

a. diureticele osmotice se întrebuințează la început.

Manitolul e un diuretic osmotic, ce nu e nici metabolizat, nici absorbit din tubii renali. După administrarea intravenoasă, se distribuie în tot spațiul extracelular. Previne leziunile renale (crește fluxul urinar tubular și previne astfel condensarea conținutului tubular). Încercarea cu manitol e indicată după înlocuirea volumului, cînd persistă oligurie, deși presiunea sanguină a revenit la normal. Se utilizează soluții 10% sau 20%, în doze de 0,5—1,5 g/kg (intravenos), (10 ml/kg din soluție 16%); este eficace și pentru combaterea edemului cerebral.

Dilatarea vaselor renale și creșterea fluxului urinar se mai poate obține prin întrebuințarea dopaminei.

În eventualitatea lipsei de răspuns la manitol, se indică:

b. Furosemid în doză mare (pînă la 10—20 mg/kg/24 ore). În această doză, drogul suprimă efectul maculei densa asupra arteriolei aferente (are

(*) Și alte tulburări ale echilibrului acido-bazic pot fi întîlnite la pacientul cu șoc:

— Acidoza respiratorie prin: inhalare de corp străin, laringospasm, reducerea brutală a schimburilor gazoase alveolare (pneumotorax, edem pulmonar, pneumonie, tulburări de ventilație). Hipercapnia acută (acidoză respiratorie) scade contractilitatea miocardului, reduce rezistența vasculară periferică (acțiune directă vasodilatatoare asupra patului vascular) crește irigația cerebrală.

Tratamentul: restabilirea unei ventilații adecvate. În fazele precoce ale șocului, poate apărea alcaloza respiratorie, prin hiperventilație. Hipocapnia severă și alcaloza poate produce bronhospasm, scăderea debitului cardiac, hipoperfuzie cerebrală, hipokaliemie, aritmii cardiace.

deci efect vasodilatator asupra corticalei renale). Restabilind circulația în glomerul acționează apoi ca diuretic la nivelul tubului renal (inhibă resorbția de Na în tubul proximal, distal și ansa ascendentă).

Insuficiența renală oligurică este transformată în insuficiență renală poliurică.

Furosemidul are și efecte extrarenale: de exemplu, crește capacitatea venoasă, redistribuind sîngele din plămîni. Are deci efect împotriva dezvoltării edemului pulmonar, ce poate surveni ca urmare a unei disfuncții cardiace, sau a injectării unor volume mari de lichide ce pot depăși volumul sanguin, ca în șocul septic.

Scade volumul intravascular, presiunea și volumul ventriculului stîng, scade presiunea de „înfundare capilară" și congestia pulmonară, cu modificări neînsemnate ale debitului cardiac sau alurii ventriculare, la pacienții în colaps, care au disfuncție cardiacă concomitentă. Dacă volumul ventricular stîng este redus în mod excesiv, însă, scade debitul cardiac.

1. Prevenirea și combaterea CDI:

— Tratamentul primar este cel etiologic (cea mai frecventă cauză e septicemia);

— Urmează apoi tratamentul de substituție (înlocuirea factorilor sanguini consumați prin sînge proaspăt izogrup sau plasmă);

— Pe planul al 3-lea, urmează heparino-terapia.

Ca și histamina și serotonina, heparina se găsește în granulele mastocitelor (bazofile celulare). E un puternic acid mucopolizaharidic, format din mai multe unități de acid glucuronic și glucosamin-sulfat. Heparina ca medicament se extrage din ficat și plămîn de bou; 1 mg e echivalent cu 120—130 UI. Fiola de 5 000 UI = 38,5 mg

Heparina inactivează trombina și o împiedică să acționeze asupra fibrinogenului. Heparina acționează prin intermediul unui cofactor plasmatic. Sîngele conține un inhibitor natural al trombinei (antitrombina III care este o $alfa_2$ globulină), ce se combină cu molecula de trombină în proporție de 1/1 și o inactivează. Heparina se leagă de resturile de lizină pe molecula de antitrombină III (AT III). Heparina acționează și mai devreme în secvența coagulării, accelerînd combinația antitrombinei III cu factorii IXa, Xa, XIa, XIIa. Unii din acești factori activați, mai ales factorul Xa, sînt inactivați de concentrații mult mai mici de heparină decît cele necesare pentru a inactiva trombina (factorul X face parte din complexul ce activează protrombina în trombină). Astfel se explică de ce heparina în doză mică, deși fără influență asupra timpului de coagulare (TC), reduce incidența trombozei venoase post-operatorii și a emboliei pulmonare. Toate testele de coagulare sînt modificate de heparină, inclusiv timpul de protrombină. Cele mai sensibile teste utilizate pentru a monitoriza efectul farmacologic al heparinei sînt: TC (global), timpul parțial de tromboplastină și timpul de trombină. O doză medie de heparină e eliminată din sînge în aproximativ 6 ore prin excreție în urină și inactivarea prin heparinază hepatică. Durata efectului este scurtă și depinde de doză. După injecția intravenoasă a unei doze obișnuite, efectul este difuzat în proporție de 50% într-o oră și TC e din nou normal în mai puțin de 4 ore.

Tratamentul sîngerării asociate cu un nivel sanguin excesiv de heparină e relativ simplu: heparina e o moleculă încărcată puternic negativ și e rapid neutralizată, miligram pentru miligram, de sulfatul de protamină

(soluție 1% pentru utilizare intravenoasă) care e o moleculă puternic încărcată pozitiv. Doza de început (pentru tratamentul preventiv) este de 50 U/kg, doza de întreținere 600 U/kg/zi — intravenos (1—4 mg/kg/24 ore). Cînd contextul clinic și probele de laborator sugerează cu mare probabilitate o coagulare diseminată intravascular, se poate ajunge pînă la doze de 20.000 U/m²/24 ore. În prezența unei trombocitopenii severe se recomandă doze mai mici. În prezent există tendință spre utilizarea unor doze mici de heparină. Se începe cu 100 U/kg, urmate de 10—15 U pe kg/oră prin perfuzie i.v. continuă.

Eficacitatea tratamentului e arătată de oprirea sîngerărilor și de teste de laborator: de prelungirea la dublu a timpului de trombină (55 secunde, față de normalul de 20 secunde,) de prelungirea timpului Howell de 2—3 ori față de normalul de 60 secunde —120 secunde, sau de creșterea TC la 20—30 de minute. Creșterea nivelului fibrinogenului arată că procesul s-a oprit.

În stări grave, cînd la coagulopatia de consum contextul clinic arată că s-ar putea adăuga o coagulopatie de producție (investigarea este dificilă din cauza severității tabloului clinic) se adaugă vit K_1 1—5 mg intravenos.

Coagulopatia de producție ar putea apărea ca o manifestare de disfuncție hepatică — fie scăderea clearence-ului factorilor activați ai coagulării, fie scăderea sintezei de fibrinogen.

Hemoragiile digestive se pot preveni cu cimetidină (20 mg/kg/24 ore).

5. *Administrarea antibioticelor* e facultativă în colapsul hipovolemic (depinde de contextul apariției bolii, de eventualele handicapuri biologice, de complicații infecțioase).

6. De asemenea facultativă (iar în practică foarte rar necesară) este *terapia cu amine simpatomimetice* (vezi mai jos), pentru reducerea vasoconstricției. Vasoconstricția se amendează de la sine în acest tip de colaps prin umplerea patului vascular și oprirea stimulilor care duc la revărsare de catecolamine endogene.

7. *Combaterea edemului cerebral* se face cu manitol (vezi pct. 3 mai sus).

Menținerea unei circulații adecvate are efecte benefice și asupra altor organe: a) ficatului (împiedicînd leziunile hepatice); b) pancreasului, care suferă în șoc (ischemia pancreatică a fost implicată în eliberarea de substanțe vasoactive cu efect depresor asupra miocardului); c) stomacului (ileus, paralitic, sîngerări, ulcerație de *stress*). Stomacul trebuie golit și menținut gol prin tub nasogastric; tubul excită secrețiile gastro-intestinale și pierderile de apă și electroliți odată cu sucul gastric trebuie uneori să fie înlocuite.

8. *Suportul nutrițional* constă în administrarea de soluții de glucoză; trebuie cantități mari de glucoză pentru a inhiba gliconeogeneza din proteine, însă, cantități mari de glucoză administrate în perfuzie pot avea efecte adverse (lipogeneză, hepatomegalie, funcții hepatice alterate). Adaosul de insulină și potasiu la perfuzia de glucoză, are efecte favorabile multiple: înlocuirea insulinei (diminuată ca urmare a leziunilor pancreasului), reducerea hiperglicemiei cu toate efectele sale negative, stabilizarea membranei celulare, ameliorarea metabolismului miocardic al glucidelor, efect inotrop și anti-lipokinetic.

9. *Controlul și prevenirea infecției* la copilul în colaps este de maximă importanță (tehnici aseptice pentru cateterizare venoasă, schimbarea sau înlăturarea cateterului, în caz de suspiciune de bacteriemie etc).

II. **Tratamentul colapsului endotoxic.** Întrucît forma cea mai severă de colaps endotoxic în pediatrie e menigococemia fulminantă vom face la început cîteva referiri la protocoalele terapeutice recente (J. J. Ravusson, J. Saint-Martin, G. Huault). Umplerea patului vascular se face cu soluții macromoleculare: dextran, plasmă sau — mai bine — cu albumină umană într-un ritm rapid de 20—40 ml/kg în primele ore. Concomitent se administrează hidrocortizon (hemisuccinat) 20 mg/kg intravenos la fiecare oră cît timp colapsul persistă, apoi doze din ce în ce mai mici.

Ampicilina se începe după corecția (cel puțin parțială) a colapsului: 200 mg/kg/24 ore în 6—8 injecții i.v., pentru că ampicilina prin liza bacteriană pe care o provoacă poate declanșa sau agrava colapsul.

Caracteristica colapsului este reapariția lui (ca urmare a unei lize bacteriene) cu eliberarea unor cantități de endotoxine în circulație la cîteva ore și de mai multe ori (ceea ce ar declanșa fenomenul Shwartzman). Uneori cantitatea de lichide macromoleculare injectată de mai multe ori, pentru corectarea fiecărei recăderi de colaps, poate totaliza o sumă mai mare decît masa sanguină (80 ml/kg) ceea ce duce la edeme și supraîncărcare cardiopulmonară, la care contribuie și dozele mari de hidrocortizon.

Se recomandă albumină umană, pentru că prin mărimea moleculei sale realizează o umplere a patului vascular în cantități mai reduse decît plasma sau mai ales dextranul. Albumina e preferabilă plasmei și în privința riscului de hepatită B. Din cauza reșutelor de colaps, PVC se va monitoriza cu foarte mare atenție, pînă la stabilizarea stării circulatorii.

Hidrocortizonul protejează celulele contra efectelor nocive ale endotoxinei (stabilizează membrana celulară, crește rezistența capilară protejează lizozomii), scade rezistența periferică (este un blocant al receptorilor alfa, care relaxează sfincterul post-capilar și crește întoarcerea venoasă și presarcina, crescînd în final și debitul cardiac).

Alte mecanisme de acțiune ale corticoizilor au fost descrise în ultimii ani:

— glicocorticoizii inhibă agregarea polimorfonuclearelor (indusă de complement) și efectele consecutive toxice asupra celulelor endoteliale,

— împiedică transformarea acidului arachidonic în derivații săi vasoactivi,

— scade agregarea plachetară,

— reduc eliberarea extracelulară de enzime leucocitare,

— inhibă sistemul endorfinelor (precursorul beta-endorfinei — care produce probabil vasodilatație — își are originea în aceeași moleculă, ca și ACTH-ul, care este inhibat prin administrarea de glicocorticoizi). Naloxona, un antagonist al morfinei (și deci și al endorfinei) a fost și ea întrebuințată în aceeași ordine de idei.

Cu cît corticoizii sînt administrați mai precoce, cu atît efectul lor e mai intens (asupra permeabilității capilare). Aceste efecte ale corticoizilor se obțin numai prin utilizarea unor doze uriașe (pînă la 150 mg/kg de hemisuccinat de hidrocortizon), administrate odată, într-o singură priză. Efecte similare se pot obține cu relaxanți ai musculaturii netede (nitroprusidul) sau

cu alfa-blocanți ca phentolamina. Este interesant că asemenea doze imense, probabil pentru că sînt administrate odată, nu interferează cu apărarea antiinfecțioasă a bolnavului (prin împiedicarea migrării și funcției polimorfonuclearelor) și nu duc la suprimarea secreției suprarenalei proprii, în vreme ce doze terapeutice uzuale, mult mai mici, administrate în 4 prize zilnice, cîteva zile în șir, au ambele efectele secundare menționate mai sus. Deși eficacitatea corticoizilor este incertă, mulți autori îi utilizează și îi recomandă. Există o indicație indiscutabilă a administrării steroizilor la pacienții ce primesc tratamente îndelungate cu corticoizi și care sînt supuși *stress*-ului de anestezie sau de operație (pentru prevenirea șocului). După alți cercetători, corticoizii în doză mare se dau nu într-o administrare unică, ci la fiecare 6 ore, timp de 24—48 ore.

Se propun mai multe scheme de tratament (la alegere):

— hidrocortizon 10—40 mg/kg/24 ore intravenos repartizat în 4 prize la fiecare 6 ore timp de 24—48 ore sau

— dexamethazon 5 mg/kg intravenos odată, apoi cîte 0,5 mg/kg la fiecare 6 ore (24—48 ore) (25 mg/m² suprafață corporală)

— sau metilprednisolon 30 mg/kg, intravenos odată, apoi cîte 10 mg/kg la fiecare 6 ore (24—48) ore.

Substanțe vasoactive ca isoproterenolul 0,1 μg/kg pe minut (sau, mai bine asociat cu dopamina) în doze mici sau moderate (vezi tabelul 3.51.) sînt utile, după umplerea patului vascular, permițînd reducerea cantităților necesare de macromolecule și deci și riscul de supraîncărcare lichidiană. Isoproterenolul e indicat în stările de colaps cu PVC crescută (> 12 cm apă) deci cu amenințare de insuficiență cardiacă.

Această situație poate surveni și în colapsul septic, ca urmare a supraîncărcării de volum prin lichidul macromolecular perfuzat, ca și prin relaxarea sfincterului postcapilar și eliberarea în circulație a sîngelui ce fusese ținut captiv în mica circulație.

Se pun 20 micrograme (1 fiolă) isoproterenol la 30 ml soluție 5% glucoză în apă. Viteza perfuziei se reglează după alura cordului, PVC, TA. Teoretic, pentru ca înlocuirea de volum să nu depășească inotropia cordului (precum și pentru indicația injectării unui drog inotrop (+), ar trebui ca reechilibrarea să se facă cu ajutorul unui cateter Swan-Ganz. Practic, însă, se procedează după dobîndirea experienței, numai cu ajutorul parametrilor menționați (PVC, TA, alura ventriculară). Dacă, după isoproterenol, tahicardia trece de 200/minut, se asociază digoxin i.v. (pentru scăderea alurei ventriculare sub 200/minut). Dacă PVC este > 12 cm apă și tahicardia este mai mare de 200/minut, digoxina administrată i.v. va crește forța de contracție a cordului și va scădea alura cardiacă. Cînd alura cardiacă scade sub 200/minut, isoproterenolul poate fi întrebuințat singur.

Unii cercetători, pentru prevenirea tahicardiei date de isoproterenol, asociază de la început isoproterenolul cu digoxină i.v.

Isoproterenolul este drogul cu acțiune inotrop (+) (mediată de receptorul $beta_1$-adrenergic) de elecție la copil, dată fiind capacitatea copilului de a tolera aluri cardiace relativ rapide. Excitabilitatea crescută a miocardului și insuficiența coronară (efecte secundare ale isoproterenolului la adult) se văd foarte rar la copil. Deci, efectul cardiac al isoproterenolului (de creșterea contractilității miocardului) este excelent la copil. Efectul asupra circulației periferice poate fi util, dar poate fi și nedorit. Efectul $beta_2$ al isoproterenolului este vasodilatația mușchiului scheletic, care reduce postsarcina ventriculară (vasodilatația vaselor de rezistență) și crește capacitanța venoasă (vasodilatația vaselor de capacitanță).

Reducerea postsarcinii *poate crește volumul-bătaie* însă, creșterea capacitanței venoase produce deseori o scădere a PVC (a presarcinii) cu *scăderea concomitentă a volumului-bătaie.*

De aceea, cînd administrăm isoproterenol trebuie monitorizate atent PVC și debitul cardiac (prin cateterul cu balon din artera pulmonară, Swan-Ganz), pentru a menține presiunea optimă de umplere (prin perfuzie de înlocuitori de volum), dacă PVC scade. În plus, reducerea rezistenței vasculare sistemice se face prin vasodilatație a patului vascular al mușchiului scheletic. Deși efectul net poate fi o creștere a fluxului sanguin sistemic, drogul „fură" din fluxul sanguin al patului vascular splanhnic și renal, pentru a umple patul vascular al mușchilor scheletici. Scăderea patului vascular renal se manifestă prin scăderea debitului urinar, în ciuda creșterii debitului cardiac. Vasodilatația specifică splanhnică și renală se face prin perfuzie concomitentă cu dopamină, cu ritmul de 2—4 μg/kg/minut ceea ce duce la creșterea debitului urinar, fără modificarea semnificativă a debitului cardiac.

În caz de insucces al isoproterenolului, se poate încerca combinația unui alfa-blocant (phentolamină) sau a unui relaxant al musculaturii netede (nitroprusidul) cu un agent inotropic ca dopamina.

Un alt agent adrenolitic (alfa-blocant) este phenoxybenzamina (Dibenzyline), care produce o „flebotomie" centrală, reducînd rezistența vasculară și crescînd capacitatea intravasculară. Drogul produce o redistribuire a sîngelui, care părăsește plămînul, diminuînd edemul pulmonar și ameliorînd schimburile gazoase. PVC și presiunea la sfîrșitul diastolei în VS scad, debitul cardiac crește și vasoconstricția venoasă periferică scade.

Doza recomandată e de 0,2—2 mg/kg i.v. (la adult).

Doze mici se injectează instantaneu și dozele mari într-o perioadă de 40—60 minute. Se vor da lichide simultan pentru a compensa creșterea capacitanței venoase.

Clorpromazina în doze mici și repetate poate reduce vasoconstricția prin efectul adrenolitic direct și prin blocaj ganglionar.

Tulburările de coagulare din meningococemia fulminantă seamănă cu fenomenul Shwartzman, dar nu țin totdeauna de o coagulopatie de consum (care se întîlnește în 1/3—2/3 din cazuri, mai ales în caz de șoc sever).

Heparinoterapia (deși a dat rezultate favorabile) se pare că nu modifică prognosticul. Ameliorarea tulburărilor hemostazei nu par influențate de heparină, ci mai degrabă de restaurarea unei stări hemodinamice corecte.

Heparina trebuie întrebuințată în caz de CDI și în caz de necroze cutanate (limitează extinderea acestora). Posologia utilizată azi e redusă: 1—3 mg/kg sau calculată după raportul:

$$\frac{\text{nr. trombocitelor/mm}^3}{50.000} = \text{doza de heparină în mg/kg/zi}$$

Heparinoterapia se supraveghează prin timpul Howell, pentru a evita supradozajul, care e sursă de hemoragii și de recidivă a șocului.

Corectarea acidozei metabolice și a dezechilibrelor electrolitice se face după metodele cunoscute.

Diuretic nu se dă altul decît dopamina (care produce diureză prin vasodilatație renală).

Exsanguinotransfuzia (EST) ar acționa prin trei mecanisme:

— epurația becteriilor și endotoxinelor (dacă e făcută precoce);

— corecția tulburărilor hemostazei: EST se face cu sînge proaspăt, heparinat. Aceasta reprezintă tratamentul de elecție al sindroamelor hemoragice cu depleția factorilor de coagulare prin CDI avînd trei avantaje: aduce factori de coagulare, heparina blochează procesul de consum, iar factorii ce stau la originea CDI sînt epurați;

— corecția tulburărilor hemodinamice; corecția șocului indus de o doză letală de endotoxină e mai bună prin EST decît prin tratamentul clasic (umplerea vasculară plus corticoizi) (Ravusson).

De asemenea în septicemiile neonatale EST ameliorează starea hemodinamică, hemostaza și mijloacele de apărare ale organismului. Ceea ce limitează EST la copilul mare este faptul că pentru exsanguinotransfuzie sînt necesare două mase sanguine (deci o cantitate foarte mare de sînge). EST e indicată mai ales în trei circumstanțe:

— inițial în șoc sever, asociat sau nu cu tulburări de hemostază;

— secundar, în caz de reșută a colapsului cu PVC scăzută;

— în caz de hemoragie gravă prin CDI, în cursul unei stări de colaps.

Cu acest protocol terapeutic, mortalitatea menigococemiei fulminante (cu șoc) a fost diminuată la 35% (Ravusson, 1979).

Tratamentul colapsului septic în genere are următoarele etape:

1. *Umplerea patului vascular* (cu soluții macromoleculare, plasmă sau albumină umană) 10—20 ml/kg;

2. *Perfuzia de isoproterenol* (0,1 μ/kg/minut) este indicată împreună cu umplerea patului vascular la copilul suspectat de septicemie, cu perfuzie cutanată slabă și debit urinar redus (efectele pozitive și negative ale isoproterenolului s-au arătat mai sus);

3. *Înlăturarea cît mai rapidă a tulburărilor funcționale* ce apar prin hipoirigație renală prin perfuzie de dopamină (2—4 μg/kg/minut) (diureticul cel mai întrebuințat în acest tip de colaps);

4. În colapsul mai puțin sever, alături de umplerea patului vascular (10—20 ml/kg) se poate da numai *dopamină* (fără isoproterenol) în doză de 4—8 μg/kg/minut (în această doză dopamina are și efect inotrop pozitiv, deși ea nu e considerată un agent inotrop (+) puternic;

5. *Heparinoterapia* (după regulile menționate mai sus);

6. *Antibioterapia* (în funcție, la început de suspiciunea clinică, apoi de rezultatul prelevărilor bacteriologice);

7. Unii cercetători recomandă *ventilația artificială* cu presiune (+) la sfîrșitul respirației pentru preîntîmpinarea pulmonului de șoc (a edemului pulmonar toxic). Presiunea (+) la sfîrșitul expirației cu FiO_2 crescut, de cel puțin 60% ar fi capabilă să se opună creșterii permeabilității capilarelor pulmonare și deci transsudării de plasmă în alveole. Această metodă comportă riscul agravării șocului prin împiedicarea întoarcerii venoase, mai ales în stările de hipovolemie (de aceea, trebuie efectuată doar de experți).

★

Tratamentul edemului pulmonar lezional (prin creșterea permeabilității) e mai complex. Scopul terapiei este menținerea unor tensiuni normale ale gazelor din sîngele arterial (O_2, CO_2), a unui echilibru acidobazic adecvat și a unei circulații pulmonare acceptabile. Pe lîngă metoda menționată mai sus (care poate duce la rupturi alveolare), fizioterapia toracică are un rol important (tapotaj, pentru drenarea secrețiilor și evitarea atelectaziilor).

Îndepărtarea lichidului acumulat în interstițiul pulmonar se poate obține (cel puțin teoretic) prin creșterea presiunii oncotice a plasmei sau prin descreșterea presiunii hidrostatice microvasculare.

Primul obiectiv se realizează prin diureză (manitol, furosemid) sau/și administrare de coloizi intra-venos. Administrarea de coloizi intra-venos trebuie făcută cu prudență, pentru că, dacă leziunile capilarelor sînt importante, coloizii se pierd și ei — prin aceleași capilare lezate — în interstițiul pulmonar.

Al 2-lea obiectiv (scăderea presiunii hidrostatice din microcirculația pulmonară) este foarte important. Se obține prin scăderea presiunii din atriul stîng (prin care lichidul interstițial trece înapoi în capilare) cu ajutorul agenților inotropi vasoactivi. Totuși reducerea prea marcată a presiunii din atriul stîng poate scădea considerabil debitul cardiac (ceea ce este un efect nedorit). S-au mai sugerat: corticosteroizii, heparina, anti-inflamatoarele nesteroide, inhibitorii proteazelor, oxigenarea extracorporeală (punerea plămînilor în repaos). Aplicațiile practice ale acestor metode nu sînt deocamdată încurajatoare.

III. **Tratamentul șocului anafilactic.** În colapsul apărut prin administrarea unei substanțe străine (anafilaxie) sau prin intoxicație medicamentoasă, întrucît mecanismul (în anafilaxie) este vasodilatația periferică extremă plus depresie miocardică moderată, tratamentul trebuie să cuprindă un volum — expander rapid (10—50 ml/kg) și un drog ce posedă și efect vasoconstrictor periferic (alfa) și proprietăți inotrope ($beta_1$).

Drogul de elecție este adrenalina — 0,1 μg/kg/minut.

Se administrează adrenalină 0,1 ml/kg i.m. sau i.v. în diluție 1/10 000 (10 μg/kg): a) efectele sale beta scad eliberarea de histamină și SRS-A (care produce bronhoconstricție); b) efectele sale alfa produc vasoconstricția capilarelor dilatate. În aceste doze și pe cale venoasă adrenalina poate combate și edemul laringian (ce poate amenința viața). Adrenalina se poate administra subcutanat (în soluție 1/1000) la locul injecției substanței străine, pentru întîrzierea absorbției antigenului (0,01 ml/kg inițial, urmat de aceeași doză la intervale de 20 minute, cu un total de 3 doze).

Pentru combaterea bronhospasmului, se dă aminofilină 4 mg/kg intravenos (în decurs de 30 minute). Dacă bronhospasmul e persistent, se administrează aminofilină pînă la 20 mg/kg/24 ore, în doze egale, la fiecare 6 ore.

În caz de reacție anafilactică severă sau prelungită, se mai poate da hidrocortizon 10 mg/kg (doza inițială) urmată de 16 mg/kg/24 ore, repartizată în 4—6 doze intravenos.

IV. **Tratamentul colapsului cardiogen.** *1.* Pe primul loc vin *drogurile* cu efecte inotrop (+), orciprenalina, adrenalina și digitala. Pot fi folosite și alte amine simpatomimetice care au efect cardiac ($beta_1$). Astfel se poate administra adrenalină sau isoproterenol sau dopamină.

Pacienților care au debit cardiac scăzut, rezistența vasculară sistemică crescută și PVC normală sau crescută, li se poate da un vasodilatator (nitroprusid), plus dopamină (pentru creșterea contractilității miocardice). Nitroprusidul e un relaxant al musculaturii netede, care scade rezistența sistemică și pulmonară. Se începe cu 1 μg/kg/minut și se crește cu 1 μg/kg/minut pînă se obține efectul dorit. Doza uzuală e între 1—12 μg/kg/minut. Drogul nu trebuie expus la lumină pentru că se deteriorează (va fi înfășurat în hîrtie neagră), se administrează la fiecare 4 ore. Începutul și sfîrșitul acțiunii sînt imediate (1—5 minute). Poate produce o scădere abruptă a presiunii arteriale sistemice. Produsul final de metabolism este tiocianatul, ce dă greață, vărsături, fibrilații musculare, transpirații. Nivelul sanguin nu trebuie să depășească 10 μg/100 ml. Se va monitoriza pH-ul seric la fiecare 4 ore (respirația celulară este împiedicată și rezultă acidoză metabolică persistentă).

2. *Corectarea acidozei*, cînd pH-ul scade sub 7,25, după protocolul expus mai sus;

3. *Terapia respiratorie* e de mare importanță. Se începe cu administrarea de oxigen. Însă, cînd apar primele semne de plămîn de șoc (diferență mare între presiunea parțială a O_2 alveolar și arterial), trebuie să recurgem la aparat de ventilație artificială.

Stabilitatea alveolelor poate fi ameliorată cînd asupra alveolelor acționează o presiune ușor crescută (5—10 cm coloană de apă). Procedeul se cheamă CPAP (*continuous positive airway pressure* = respirație spontană cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii). Un alt procedeu utilizat este PEEP (*positive expiratory-end pressure* = ventilație cu aparatul cu presiune crescută la sfîrșitul expirației). Acest ultim tip de ventilație (care s-a dovedit util în edemul pulmonar) trebuie supravegheat atent, pentru că poate duce la o scădere a perfuziei pulmonare așa cum am menționat mai sus (ce se manifestă prin scăderea presiunii arteriale și creșterea PVC);

4. *Diureticele* acționează contra dezvoltării edemului pulmonar și a plămînului de șoc. În edemul pulmonar se dă în plus morfină (0,1 mg/kg) care scade presiunea în AS.

Următoarele puncte ale tratamentului (5, 6, 7, 8, 9) sînt facultative, beneficiul lor nu e sigur dovedit.

5. *Umplerea patului vascular* se face cu mare prudență și numai cînd PVC este scăzută; în acest caz perfuzia de lichide macromoleculare ameliorează umplerea VS (PVC mereu controlată, nu trebuie însă să depășească 11 cm apă la sugari și 14 cm apă la copiii mai mari — risc de edem pulmonar);

6. *Aldosteronul* în doze mari 3 × 1 mg/kg/zi la sugari are efecte inotrop pozitive; stabilizează membranele și are efect anti-acidotic;

7. *Corticoizii* nu au efecte sigure;

8. *Medicația alfa-blocantă* (hidergin) — de asemenea nu are efecte sigure la copil;

9. *Dopamina* ameliorează irigația renală și duce la creșterea fluxului urinar.

★

La copilul sever bolnav apar anomalii ale metabolismului calciului. Administrarea calciului este obligatorie după administrarea de sînge (care prin substanțele anticoagulante poate scădea calciul ionizat din ser). Dar

depresia calciului ionizat poate apărea și în absența transfuziilor și chiar cînd nivelul calcemiei totale e normal. Dacă nu putem determina calciul ionizat, se recomandă la pacienții cu colaps și hipotensiune injectarea de calciu i.v. (ceea ce duce la creșterea debitului cardiac și a perfuziei tisulare). Se urmărește cu grijă sumarea efectului calciului cu al digitalei (în cazul cînd aceasta din urmă e întrebuințată). În compoziția lichidului de perfuzie pe care îl întrebuințăm în ultimii 10 ani pentru reechilibrarea hidroelectrolitică, calciul își are locul său constant. Eficiența terapiei expuse mai sus se controlează la intervale de cîteva ore, în mod regulat. Dacă pacientul nu a ieșit din șoc după 2—3 ore de tratament (sau nu sînt încă semne favorabile), situația diagnosticului etiologic trebuie reevaluată (căutăm cauza care perpetuează șocul, ex. infecție cu sediu ascuns).

3.8.8. PROGNOSTICUL

Prognosticul ține de vîrsta bolnavului, de sănătatea înainte de șoc, starea de nutriție, starea imunologică, de tipul de colaps, de etiologie, de complicații, de promptitudinea gesturilor terapeutice.

Mai mulți factori pot fi responsabili de lipsa de răspuns a șocului la terapia adecvată (șoc refractar):

Terapie lichidiană inadecvată; septicemie nediagnosticată sau refractară la tratament; embolii pulmonare; pneumotorax; insuficiență suprarenală acută; malnutriție.

Rezultatele tratamentului șocului depind de boala de bază (boala subiacentă): prognosticul e mai bun în bolile ne-fatale (infecții, deshidratări, aritmii), decît în bolile maligne, în care colapsul apare ca o complicație.

Nu este corectă aprecierea unor tratamente în colaps, fără să facem referiri la boala de bază (fatală, sau ne-fatală).

BIBILIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ABBOUD M. — Shock în Cecil — Textbook of Medicine, ed. XVI, W. B. Sauders Co., — Philadelphia — London—Toronto, 1982
2. AHNEFELD F. W., HALMAGYI M. — Intesivtherapie beim septischen Schock — Springer-Verlag, Berlin — Heidelberg, New-York, 1970
3. ARION C., POPESCU V. — Șocul (insuficiența circulatorie periferică) — partea I, Pediatria, București, 1979, XXVII, 193
4. BARKIN M., ROSEN P. — Shock in Emergency Pediatrics, C. V. Mosby, Co; Saint Louis — Toronto — London, 1984
5. BATES J., NEWBERGER H., MANDELL F. — Shock, in W. Graef and Th. Cone Jr. — Manual of Pediatric Therapeutics, Lattle, Brown, 1980
6. BEAL G., MOZZICONACCI P. — Méningococcies fulminantes de l'enfant, *Ann. Ped.*, 1973, 7, 59
7. BENZIG G. — Hypotension in Gellis and B. Kagan — Current Pediatric Therapie, ed. 8-a W. B. Saunders Comp., Philadelphia — London, 1978
8. BLACK J. A. — Shock and dehidrations states in Pediatrics Emergencies, J. A. Black, Butterworth, London — Boston — Sydney, 1979
9. BUCHANAN R., MOORE C. G. — Disseminated intravascular coagulation, Levin D. L. in A practical guide to pediatric intensive care, Mosby, 1979
10. CLOUP M., CLOUP J., FOURNET J. P., FÉRON J. F. — in La réanimation infantile *Le concours médical* — Supplément au numéro 41 du 10 Octobre 1970 —

11. DIETZMAN R. C., LILLEHEI — Circulatory collaps and shock in Seymour I. Schwartz — Principles of surgery Mc. Graw-Hill, Book Company, New-York, Toronto, Sydney, London 1969
12. ECOFFEY C. — Le choc septique chez l'enfant, *La revue de pédiatrie*, Tome XVII, 1981, 6, p. 387—395
13. GEORMĂNEANU M. — Pediatria, Editura didactică și pedagogică, București, 1981
14. GERSONY W. M. — Cardiogenic shock, in Nelson Textbook of Pediatrics, ed. XII, Saunders W. B., Philadelphia, London, 1983
15. GOLD E., NANCY JOYE — Meningococil infections in Abraham M. Rudolph Pediatrics, ed. XVII, Appleton — Century — Crafts 1982
16. GRILLIOT J. P., MONERET D. A. — Vautrin — Traitement du choc anaphylactique, *La Révue du Praticien*, 27, 1977, 59, p. 4099—4110
17. GROSSMAN M. — Septicemia and septic shock in Abraham M. Rudolph — Pediatrics, ed. XVII, p. 509—510, 1982
18. HATHAWAY W. — Disseminated intravascular coagulation in Clement A. Smith, — The critically ill child, W. B. Saunders, Philadelphia, London-Toronto, 1977
19. HIRSCHFELD S. S. — Shock syndromes, in Nelson, Textbook of Pediatrics, ed. XII, Saunders, Philadelphia London, 1977
20. HODES H. L. — Endotoxin shock in Clement A. Smith — The critically ill child, Saunders W. B., Philadephia London-Toronto, 1977
21. HUAULT G., LABRUNE B., BEAUFILS F., TOUBAS P. L., VIGNES B. — Pédiatrie d'urgence, Flammarion Paris, 1977
22. KACHANER J. — Urgences hémodynamiques — *La Révue du praticien*, Tome XIX, 29, 1969, p. 4187 — 4205
23. KECK E. W. — Pädiatrische Kardiologie, Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1977
24. KEITH D. R. — Jennifer M. Edwards — Paediatric intensive care, Blackwell scientific publication, Oxford, London, Edinbourgh, Melbourne, 1975
25. KÜNZER W., SCHINDERN F., SCHUMACHER W. — Waterhouse — Friederichsen Syndrom — Deutsche Medizinische Wochenschrift, 97, 1972, p. 270 — 273.
26. LEMBURG P. — Schockbekämpfung, in G. A. von Harnack — Therapie der Krankheiten des Kindesalters — Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York, 1976
27. LEVIN D. L., PATZ J., STEIN P. — Shock in D. Levin, Morriss F. C., Moore G. C. — A practical guide to pediatric intensive care, Mosby, 1979
28. LUTZ H. — Schock — Deutsche Medizinische Wocherschrift, 97, 1972 p. 287—289.
29. MAIORESCU M. — Tendințe moderne în pediatrie — Ed. Medicală București, 1982
30. MAC LEAN L. D. — Shock — causes and management of circulatory collapse in Davis Cristopher—Textbook of surgery, ed. X., W. B. Saunders, Philadelphia—London, 1972
31. MOTIN J., PETIT P., BOULETREAU P., LATARGET J. — *Nouvelle Presse Medicale*, 3, 1974, p. 1481 — 1485
32. MURRAY D., FLEMING P., WEBER J., HSUEN J., BANNATYNE R., CRAWFORD A. — The continuing problem of purulent meningitis in infants and children — *Ped. Clinics of North America*, vol. 21, 4, 1974, 975 — 976
33. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — Urgențe în pediatrie, curs litografiat, I. M. F. București 1980
34. RÉGNIER B., Le GALL J. R. — Physiopathologie du choc septique — *Révue du Praticien*, 25, 11, 1975
35. ROBIN M., LE GALL J. R. — Choc septique : symptomatologie, etiologie et traitement — Revue du Praticien, 25, 1975, p. 841 — 848
36. RAVUSSON J. J., FREGEAN F. et. all. — Les méningococcies de l'enfant, *Pédiatrie*, 6, 1979 p. 621 — 634
37. SAINT-MARTIN J., LEBONAR Y., HUAULT G., CLOUP M., KACHANER J., JOLY J. B. BEAUFILS. — Les formes fulminantes des meningococcies de l'enfant, *Arch. Franç. de Péd.*, 29, 1972, p. 469 — 492
38. SAINT-MARTIN J. — Traitement du purpura fulminans, *La Révue de Pédiatrie*, Tome VIII, sept. 1972 p. 391—396
39. SCHÖBER J. G. — Kardiogene Krieslaufinsuffizienz im Kindesalter — *Kliniche Pädiatrie*, 186, Heft 5, 1974 p. 426—435
40. SHEAGREN J. N. — Septic shock and corticosteroids, *The New England Journal of Medecin*, 305, 8, p. 456 — 457
41. WOLF S. M. — The treatment of Gram-negative bacteremia and shock, *The New England Journal of Medecine*, 20, 307, p. 1267 — 1268

3.9. INSUFICIENȚA CARDIACĂ (Insuficiența cardiacă congestivă)

MIRCEA MAIORESCU

Insuficiența cardiacă și cianoza sînt principalele „chei" ale diagnosticului unei boli de cord la copil.

3.9.1. CATEGORII DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ (I.C.)

Se descriu două tipuri distincte de insuficiență cardiacă: congestivă și hipodiastolică.

Insuficiența cardiacă hipodiastolică (în care tulburările apar din cauza insuficienței umplerii cordului în diastolă) se suprapune în bună parte peste colapsul cardiogen, în care brutalitatea cu care se instalează „incompetența" cordului nu mai lasă timp ca mecanismele compesatorii să se dezvolte. De aceea considerăm că a fost expusă la capitolul colapsul cardiogen.

Insuficiența cardiacă congestivă va constitui, în consecință, subiectul întregului capitol. Întrucît numai prin opoziție cu forma hipodiastolică, insuficiența cardiacă pe care o vom trata este „congestivă", pentru fluiditatea expunerii și evitarea repetițiilor, atributul („congestivă") va fi lăsat de o parte, pentru că va fi subînțeles întotdeauna.

Se mai descriu și alte categorii de IC:

— acută și cronică (distensia acută a AS duce la diureză săracă în Na, distensia cronică a AS duce la retenție de apă și Na);

— stîngă și dreaptă; la adult, cu rare excepții, un ventricul devine insuficient înaintea celuilalt (de obicei VS), de ex., cauza insuficienței VD e insuficiența VS; nu se știe însă, dacă insuficiența izolată a VD duce la insuficiența VS. La sugar, IC este de obicei globală (vezi discuția adiacentă la semne clinice — semne de congestie pulmonară și la hepatomegalie);

— anterogradă — retrogradă (distincție artificială întrucît e un circuit închis între cele două circulații);

— cu debit scăzut — cu debit crescut, distincție posibilă numai prin cateterismul cardiac; din prima categorie fac parte bolile miocardice, valvulare și pericardice.

Cauzele IC cu debit crescut pot fi:

1. scăderea rezistenței sistemice prin:

a) fistulă arteriovenoasă în care sîngele e *shuntat* direct din artere în vene;

b) beri-beri — avitaminoza B ce produce o vasodilatație sistemică;

c) tireotoxicoza — efect stimulator asupra metabolismului și deci vasodilatație generalizată.

2. presiunea sistemică de umplere crescută prin:

a) transfuzii prea mari și prea rapide,

b) retenție de lichide prin secreție în exces a diferiților hormoni steroizi (mai ales aldosteron) — cresc întoarcerea venoasă și duc la supraumplerea cordului.

În ambele tipuri, este evidențiată aceeași caracteristică a IC și anume capacitatea cordului de a-și crește debitul cînd volumul de la sfîrșitul diastolei e crescut (conform principiului Frank-Starling);

— insuficiența congestivă — stare congestivă; stare congestivă este denumită supraumplerea ambelor circulații venoase (sistemică și pulmonară) fără insuficiență miocardică (de ex., în perfuzii rapide, în stări circulatorii hiperkinetice ca anemie severă, fistula anterio — venoasă, beri-beri); această stare congestivă se naște din volum crescut, plus tonus vascular crescut (nu din insuficiență veritabilă a miocardului).

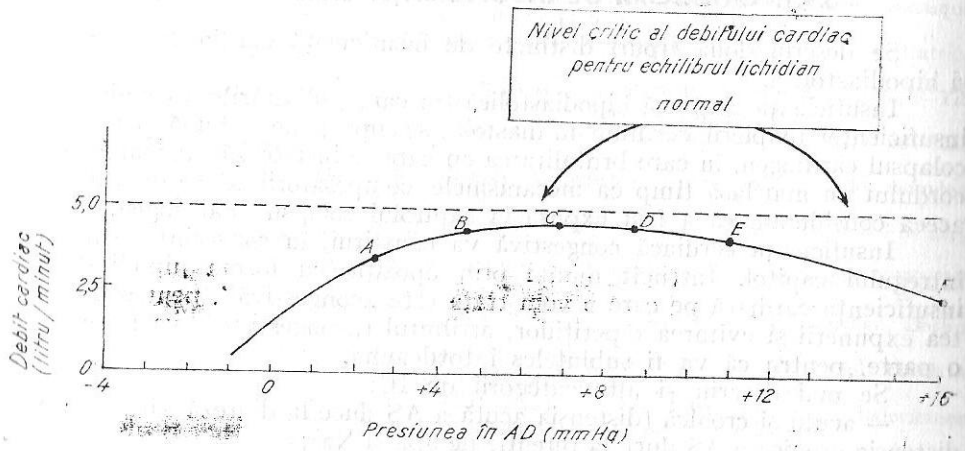


Fig. 3.225. Insuficiența cardică compensată

Trecerea stării congestive în IC congestivă (ICC) e greu de detectat în acest caz prin mijloace clinice. Criterii pentru diagnosticul ICC:

— cateterismul cardiac arată o creștere neadecvată a debitului cardiac în timpul exercițiului;

— debitul cardiac crește după digitală.

În stările congestive, mai active sînt diureticele și tiamina (în beri-beri) decît digitala.

IC compensată (Guyton, 1981) poate fi reprezentată astfel (fig. 3.225):

punctul A pe curbă = starea circulației înainte să apară orice compensare
punctul B = după cîteva minute de compensare acută prin stimulare simpatică — debitul cardiac a crescut la 4 l/minut și presiunea din AD la 5 mmHg.

Individul e în stare bună, dar aceasta nu se menține, pentru că debitul nu a crescut suficient de mult pentru a produce excreție renală adecvată de lichid; deci, retenția continuă și fenomenele urmează astfel:

punctul C — presiunea atrială dreaptă crește la 7 mm Hg și debitul cardiac la 4,2 l/minut. Dar debitul tot nu e destul de mare pentru a produce o eliminare normală de lichid pe cale renală; deci, lichidele continuă să se rețină și după un timp, presiunea din AD crește la 9 mmHg și starea circulatorie e în punctul D.

După alte cîteva zile, presiunea atrială dreaptă a crescut mai departe, dar curba funcției cardiace începe să scadă la un nivel inferior. Scăderea

debitului e produsă de supraîntinderea cordului, edemul mușchiului cardiac și alți factori ce scad performanța de pompă a cordului.

Retenția de lichide se continuă și chiar se accelerează din cauza debitului cardiac ce scade. În cîteva zile, starea circulației atinge punctul F (debit sub 2,5 l/minut și presiunea din atriul drept de 16 mmHg). Această stare este aproape incompatibilă cu viața — pacientul este în stare de decompensare.

Insuficiența cardiacă decompensată are ca trăsătură principală incapacitatea cordului de a pompa suficient sînge pentru ca funcția renală să decurgă în mod normal.

La aceasta se mai adaugă deteriorarea miocardului prin:
— scăderea aportului de sînge la mușchiul cardiac,
— supradistensia fibrelor musculare,
— edemul miocardic,
— creșterea țesutului fibros în miocard,
— suprasolicitarea porțiunii de musculatură rămasă funcțională.

Rezultatele sînt: — scăderea contractilității miocardului,
— deprimarea mecanismului ce eliberează calciu (pentru cuplarea excitației cu contracția),
— cantitatea de noradrenalină depozitată în terminațiile nervoase simpatice din cord e diminuată.

Întrucît semnele și tratamentul sînt mult deosebite la sugar, față de copilul mare (vîrsta la care IC seamănă cu sindromul de la adult), ne vom referi în cele ce urmează în special la particularitățile IC la sugar.

Justificarea atenției pe care o dăm IC la vîrsta de sugar stă în faptul că sugarii reprezintă 90% din pacienții de vîrstă pediatrică ce fac IC (majoritatea cu MCC) (Keith); 80% din cazurile ce fac IC la copil (adică pînă la 15 ani) apar în primele 6 luni și 20% în prima săptămînă. Această „deviere la stînga" a incidenței IC la vîrsta copilăriei este explicată probabil prin frecvența anomaliilor congenitale — în special la vîrstă mică — și prin imperfecția mecanismelor de compensare.

3.9.2. DEFINIȚIE

Se descriu mai multe nivele de definiție a IC: a) nivelul clinic (pe care îl vom prefera noi); b) nivelul fiziologic; c) nivelul biochimic.

a) A. Nadas recunoaște dificultatea definiției IC. Plecînd de la vechea definiție a lui Lewis (incapacitatea cordului de a-și descărca în mod adecvat conținutul) se constată că în forma cronică (congestivă) a sindromului, ventriculul își îndeplinește obligațiile, cu ajutorul unor mecanisme compensatorii (tahicardie, creșterea presiunii diastolice de umplere, dilatația sau hipertrofia). Lucrări experimentale au arătat că tulburările minime ale funcției cardiace (de pompă) se pot reflecta numai în creșterea resorbției tisulare de sodiu (și abia mai tîrziu în scăderea filtrării glomerulare).

Întrucît definiția fiziologică (vezi mai jos) nu are o consecință importantă, care să poată folosi la definiția clinică, ne vom mulțumi la acest nivel (clinic) de definiție cu următoarea formulare:

IC e un sindrom clinic asociat cu o boală a cordului, în care cordul nu poate asigura nevoile periferice (în termeni de consum de oxigen), inclusiv

nevoile de creştere, fără ajutorul mecanismelor compensatorii (care la rîndul lor creează dificultăţi), deşi presiunile de umplere ale cordului sînt adecvate. Ultima aserţiune deosebeşte în mod fundamental IC de colaps (în colaps cordul nu poate asigura nevoile periferice, tocmai pentru că presiunile de umplere ale cordului sînt scăzute aproape la zero), dar cuprinde în schimb, colapsul cardiogen (în care presiunea de umplere este crescută). Din acest punct de vedere (al presiunilor de umplere) colapsul cardiogen este mai degrabă o insuficienţă cardiacă; din punct de vedere al brutalităţii apariţiei semnelor, el este mai degrabă o formă de colaps (motiv pentru care în tratatele de specialitate este convenţional expus la capitolul de colaps).

b) Definiţia în termeni fiziologici. IC este incapacitatea cordului de a-şi modifica debitul după nevoile metabolice ale corpului (determinate în termenii consumului de oxigen).

c) Definiţia în termeni biochimici. IC este caracterizată de conversia defectuoasă de către miocard a energiei chimice în lucru mecanic.

După Nadas, IC e caracterizată fiziologic prin:

1. cord dilatat cu presiune ventriculară înaltă la sfîrşitul diastolei (şi volum crescut la sfîrşitul diastolei) *în stare de repaus*, situaţie în care creşterea presiunii de umplere nu duce la creşterea contracţiei cardiace;

2. debit cardiac scăzut (fracţie de ejecţie scăzută), mai ales în raport cu nevoile (de oxigen);

3. diferenţă arterio-venoasă mare în repaus. Acest fenomen se explică prin devierea debitului cardiac (prin vasoconstricţie) de la organe cu extracţie joasă de oxigen (rinichi, piele, creier) la organe cu extracţie crescută de oxigen (muşchi, cord).

Numai toate aceste trăsături la un loc caracterizează IC, fiecare trăsătură în parte: fie poate fi absentă în situaţia tipică de IC; fie poate fi prezentă în situaţii în care nu există IC. Astfel:

— prima trăsătură (presiunea crescută ventriculară la sfîrşitul diastolei) se întîlneşte în cazurile de stenoză pulmonară sau aortică compensată (fără IC);

— a doua — în tireotoxicoză (în care debitul — deşi crescut — este insuficient în raport cu nevoile tisulare);

— a treia se poate întîlni la atleţi cu funcţia miocardică optimă (diferenţă arteriovenoasă mare).

3.9.3. ETIOLOGIE

Cauzele care produc IC pot fi clasate în 3 categorii din care primele 2 sînt rezultatul unor defecte structurale şi a treia reprezintă o anomalie primară a miocardului.

a) Supraîncărcarea de presiune (obstacol la golirea ventriculului) ex., stenoza pulmonară sau aortică, HTA.

b) Supraîncărcarea de volum (ex., defect septal cu *shunt* larg sau regurgitaţie valvulară).

Supraîncărcarea de volum e mai bine tolerată decît supraîncărcarea de presiune, după cum supraîncărcările cronice sînt mai bine tolerate decît cele acute.

La supraîncărcarea de volum, miocardul răspunde prin dilataţie urmată de hipertrofie. La supraîncărcarea de presiune, miocardul răspunde prin hipertrofie, pînă tîrziu în cursul evoluţiei, cînd survine dilataţia.

c) Alterarea intrinsecă în contractilitatea miocardului în care miocardul nu poate funcţiona adecvat, deşi volumul şi presiunea sînt normale (nu sînt crescute).

Boala miocardică produce şi dilataţie şi hipertrofie.

Pot exista şi cauze combinate.

1. *Supraîncărcarea de presiune a VD sau a VS* este reprezentată de leziuni obstructive:

— ce împiedică ieşirea sîngelui din cavităţi (stenoza aortică, stenoza pulmonară, coarctaţia de aortă, stenoza subaortică hipertrofică idiopatică sau cardiomiopatia hipertrofică — obstructivă);

— ce împiedică intrarea sîngelui în cavităţi (stenoza mitrală, stenoza tricuspidă sau atrezia tricuspidă, *cor triatriatum*).

Stenoza aortică şi *coarctaţia de aortă* pot da IC din primele săptămîni sau luni de viaţă.

Ambele se manifestă prin puls periferic slab şi suflu mic şi pot fi confundate cu leziuni ale cordului drept, dacă există un *shunt* larg S → D la nivel atrial.

Ca şi în sindromul de hipoplazie a cordului stîng (vide infra) canalul arterial oferă mecanismul ce duce la apariţia IC. În viaţa fetală, sîngele poate trece nestînjenit prin istmul aortic în aorta descendentă prin canalul arterial, chiar dacă leziunea de coarctaţie e prezentă intra-uterin.

Postnatal, cînd canalul arterial se contractă (în decurs de zile sau săptămîni), ventriculul stîng suferă o creştere acută a post-sarcinii şi apar rapid semne de IC. La fel în caz de *întoarcere venoasă pulmonară totală anormală* anumite semne de IC pot fi întîrziate cît timp există deschis canalul arterial, care oferă un mecanism de derivaţie pentru circuitul pulmonar obstruat. Cînd canalul arterial se închide, apar semne de IC (ca urmare a obstrucţiei venoase pulmonare).

Stenoza aortică şi coarctaţia împreună cu bolile cu obstrucţie venoasă pulmonară (*cor triatriatum*, întoarcere venoasă anormală, atrezie mitrală) pot duce la edem pulmonar şi pot fi confundate cu afecţiuni pulmonare.

În perioada neonatală, apare IC dreaptă prin hipertensiune pulmonară de mai multe cauze: leziuni pulmonare ce produc hipoxie: hipervolemie; policitemie; închiderea prematură a găurii ovale sau sindrom parabiotic (transfuzie intrauterină de la un geamăn la altul).

Frecvent aceşti copii sînt şi cianotici, prin *shunt* larg D → S (prin canalul arterial).

Stenoza pulmonară severă ca şi tetralogia Fallot condiţionează rareori IC (nu se ştie de ce).

2. *Supraîncărcarea de volum a VD sau a VS* se realizează prin *shunt*-uri mari S → D, regurgitaţie valvulară şi fistule arteriovenoase sistemice.

Un *shunt* S → D suficient de mare (semnele şi debitul variază cu vîrsta) produce IC în următoarele circumstanţe:

— la prematurii sub 1500 g în special la cei în detresă respiratorie, PCA e cauza cea mai frecventă de IC;

— la prematurii mai mari, în afară de PCA, şi DSV poate duce la IC în prima lună de viaţă;

— la nou-născuții la termen, DSV și PCA duc la IC după vîrsta de 6—8 săptămîni. Momentul debutului e mai tardiv pentru că scăderea rezistenței vasculare pulmonare se realizează la acești copii mai tîrziu, spre deosebire de prematuri, la care arterele pulmonare sînt mai puțin capabile de contracție (în ciuda peretelui lor vascular gros) și la care *shunt*-ul S → D, larg, se dezvoltă mai devreme.

Aceste intervale de timp se referă la debutul IC patente (adesea există un istoric de tahicardie și transpirație din perioada imediată după naștere).

Aici își au loc 2 completări:

a) Prezența canalului arterial și dezvoltarea precoce a IC la prematurul mic cu simptome de detresă respiratorie idiopatică constituie o problemă clinică importantă, mai ales de cînd există o ameliorare a supraviețuirii prematurilor cu sindrom de detresă respiratorie idiopatică. Baza fiziopatologică a IC e în legătură cu o foarte rapidă scădere după naștere a rezistenței vasculare pulmonare la prematuri, ceea ce condiționează un mare *shunt* S→D prin canalul arterial.

Mai contribuie și alți factori:

— hipoxemia și acidoza favorizează rămînerea deschisă a canalului arterial, deprimă contractilitatea miocardică și cresc rezistența vasculară pulmonară;

— diferențe mecanice intrinseci între miocardul fetal și adult, manifestate printr-o capacitate mai redusă de a manipula o supraîncărcare de volum, oricît de mică (*shunt*-ul S → D prin canalul rămas deschis);

— insuficiența ventriculară stîngă duce la o congestie venoasă pulmonară, ce interferă cu schimburile gazoase (accentuînd hipoxemia și hipercapnia).

Se mai adaugă tendința crescută spre transsudarea lichidului din capilarele pulmonare spre alveole la prematur.

În asemenea cazuri, echocardiografia care poate măsura dimensiunile AS și VS ajută foarte mult: cînd dimensiunile AS și VS sînt crescute, ca urmare a insuficienței stîngi (canal arterial deschis cu *shunt* S → D, ceea ce duce la flux pulmonar excesiv, producînd întoarcere venoasă pulmonară crescută și în final dilatarea AS și VS), se poate trece la ligatura chirurgicală sau medicală a canalului (cu indometaçin).

b) Momentul apariției IC la nou-născuții la termen cu *shunt*-uri mari S → D (la nivel ventricular sau la nivelul marilor artere) este legat de rapiditatea scăderii rezistenței vasculare pulmonare. Experiențe recente arată că acești copii manifestă semne de edem interstițial pulmonar la vîrsta de 2 săptămîni, deși tabloul complet de IC nu e aparent înainte de vîrsta de 6 săptămîni. Întîrzieri semnificative în scăderea postnatală a rezistenței vasculare pulmonare (întîrzierea maturării patului vascular pulmonar) apar la copiii născuți la altitudine (în comparație cu cei născuți la nivelul mării) și la copiii cu boli pulmonare și pO_2 alveolar scăzut și cu pCO_2 crescut (efectul vasoconstrictor al hipoxiei asupra circulației pulmonare).

Shunt-uri largi S → D se pot dezvolta foarte precoce și pot produce IC chiar la nou-născuți la termen, în anumite tipuri de boală. În această categorie intră:

— defectul de burelet endocardic care produce IC precoce prin combinația de *shunt* S → D atrial și ventricular, canal *atrio-ventricular* ca și prin regurgitația prin valvele mitrală și tricuspidă;

— fistule largi arteriovenoase (mai ales intracraniene) și regurgitarea masivă la valvele semilunare sau la cele atrioventriculare dau IC chiar cînd rezistența pulmonară e încă mare;

— bolile în care *shunt*-uri S → D se combină cu *shunt*-uri D→ S în leziuni complexe (*truncus arteriosus*, transpoziție cu DSV, atrezie de tricuspidă cu transpoziție) pot condiționa un debut precoce al IC, fie pentru că se adaugă hipoxemia, fie pentru că un singur ventricul trebuie să facă munca amîndorura.

Shunt-ul S → D la nivel atrial (DSA secundar) e rareori cauză de IC.

Întoarcerea venoasă pulmonară anormală totală dă IC precoce (întoarcerea venoasă poate fi obstruată și dă edem pulmonar).

3. *Alterarea contractilității miocardului* este reprezentată prin:

a) tulburări ale stării inotrope a miocardului (boli inflamatorii, tulburări electrolitice — K, calciu — tulburări endocrine — tiroida, hipofiza, suprarenala — și leziuni ale arterei coronare) și prin:

b) tulburări ale stării cronotrope a miocardului (tahiaritmii, forme severe de bloc).

Miocardita, cardiomiopatiile și tulburările de ritm dau IC la orice vîrstă, deși sînt rare în perioada imediată neonatală, ca și fibroelastoza endocardică.

Emergența anormală a arterei coronare stîngi dă IC, după săptămîni și luni de zile (cînd apare infarct miocardic).

Fibroelastoza endomiocardică pare a fi (în multe cazuri) un stadiu tardiv al unui proces patologic care a început ca miocardită acută (Talner N.S.).

Insuficiența cardiacă ce apare ca o complicație a operațiilor pe cord deschis a fost clasificată la colapsul cardiac (vezi acest capitol).

Cardita reumatismală și endocardita bacteriană sînt cauze frecvente dincolo de vîrsta de sugar.

Bolile miopericardice ce duc la IC sînt de obicei de etiologie virală, deși s-au incriminat: infecția bacteriană, infestațiile parazitare, idiosincraziile medicamentoase și deficiențele nutriționale. De multe ori, nu poate fi izolat nici un agent etiologic și diagnosticul este de boală endomiocardică (fără alte specificări).

La nou-născut sînt importante cauzele nestructurale ale IC la care trebuie să ne gîndim în primul rînd. La această vîrstă miocardul poate fi sever deprimat de tulburări metabolice (asfixie severă post-partum, acidoză severă, hipoglicemie, hipocalcemie, hipomagneziemie), care sînt cauze nevasculare.

Și la alte vîrste hipoxia și acidoza pot duce la IC: de exemplu, în cazul amigdalelor și vegetațiilor adenoide, mult mărite, în cazul laringomalaciei și al mucoviscidozei.

— septicemie, boli de SNC;

— anemia sau policitemia severă scad aportul de O_2 la miocard (policitemia prin creșterea vîscozității sîngelui); aceste două cauze dau IC nu numai la nou-născuți, ci la orice vîrstă.

Printre anemiile ce dau IC la vîrste mai mari intră în special thalassemia și sicklemia. Ultima dă infarcte pulmonare, cu IC brutală.

— Alte boli ce dau IC prin perturbarea contractilității miocardului sînt: glicogenoza (tipul prin deficit de maltoză), boli de țesut conjunctiv (poliartrita), mucopolizaharidoze, ataxia Friedreich, distrofia musculară, tumorile cardiace (mixomul) și diferite boli metabolice.

— IC poate fi provocată și iatrogen (perfuzie rapidă de lichide, mai ales sînge și serumalbumină — de ex., după operațiile pe cord).

— Ritmurile cardiace foarte lente (blocuri congenitale) sau rapide (TPSV) sau IC la orice vîrstă și chiar înainte de naștere.

IC care este prezentă în momentul nașterii semnifică compromiterea funcției circulatorii fetale.

IC ce apar *în primele ore de viață* sînt (Reismann):

— încărcarea de volum a cordului drept prin regurgitare tricuspidă sau pulmonară sau prin fistulă sistemică arteriovenoasă largă;

— hipoplazia VS, inclusiv închiderea prematură a foramenului ovale, cu obstrucție pulmonară venoasă;

— asfixia la naștere (hipoxie, hipercapnie, acidemie);

— anemie sau transfuzie placentară;

— închiderea antenatală a canalului arterial;

— scăderea contractilității miocardului prin tulburări metabolice (hipoglicemie, hipocalcemie).

Complexul ventriculului stîng hipoplastic (în mod principal: atrezia aortică) se manifestă în prima săptămînă de viață cu semne de perfuzie sistemică scăzută, secundară închiderii canalului arterial și scăderii rezistenței vasculare pulmonare.

Acești copii pot tolera defectul lor sever 1—2 zile cît timp canalul arterial rămîne larg deschis, ceea ce permite ca patul vascular sistemic să fie perfuzat în mod retrograd, din artera pulmonară, cu sînge cu tensiune scăzută a oxigenului. Cînd canalul arterial se contractă, pulsul scade și se dezvoltă o acidemie metabolică severă. Odată cu perfuzia sistemică scăzută e important să știm că tensiunea O_2 arterial sistemic crește, reflectînd o creștere a proporției de sînge pulmonar (oxigenat) spre patul sistemic.

După o *altă clasificare* cauzele de insuficiență cardiacă se pot împărți în:

— cauze gradate previzibile (unde intră anomaliile congenitale menționate mai sus și anemiile severe hemolitice);

— cauze bruște neașteptate, care pot fi la rîndul lor:

1. Tulburări miocardice primare:

— congenitale (fibroelastoza miocardică, anomalii ale arterelor coronare, glicogenoza miocardică, tumori cardiace);

— dobîndite (miocardita, pericardita cu lichid, beri — beri);

2. Tulburări miocardice secundare (aritmii, supraîncărcare brutală de volum, insuficiență respiratorie, hipertensiune arterială, maladii renale — cu sindrom hemolitic — uremic hipertiroidism).

Etiologia pe grupe de vîrstă arată astfel (Nadas):

— IC *la naștere:* sindromul hipoplaziei VS;

— IC prezentă *în prima săptămînă* de viață: hipoplazia VS, transpoziție, coarctație, canal arterial. Mai rar întoarcere venoasă pulmonară totală anormală, miocardită, fibroelastoză;

— *IC în săptămînile 2—4* de viață: coractația preductală (asociată cu alte malformații) e cea mai frecventă, apoi transpoziția și DSV.

Hipoplazia VS nu mai e o cauză, pentru că a dus la moarte pînă la această vîrstă;

— *IC din luna a 2-a:* transpoziția devine rară, cele mai frecvente sînt coarctația și bolile cu *shunt* S→D. În acestea din urmă IC se poate produce prin incapacitatea VS de a menține un debit sistemic adecvat în prezența scăpării (prin *shunt*) a sîngelui în circuitul pulmonar, cu rezistența vasculară scăzută.

Cauze de IC la copilul mare. A. *Cauze gradate, previzibile:* cardita reumatismală, boala cardiovasculară hipertensivă (boală renală sau alte forme de HTA), anomalii congenitale de cord, la care s-au adăugat infecții, sau complicații ale chirurgiei cardiace, endocardita bacteriană, anemie severă (cronică), cordul pulmonar, hipertiroidism, alte miocardopatii; (ex. distrofie musculară, boala Friedreich), lupusul eritematos diseminat;

B. *Cauze bruște, neașteptate:* reumatismul articular, glomerulonefrita acută, miocardita, pericardita cu lichid.

3.9.4. FIZIOPATOLOGIE

I. Factorii ce determină performanța miocardică. Performanța cordului ca pompă depinde de activitatea contractilă a miocardului, care la rîndul său, reflectă activitatea elementului contractil de bază, sarcomerul.

Miocardul fetal are celulele mai prost organizate, mai mult țesut conjunctiv între celule și fiecare sarcomer are un conținut mai mare de apă; *miocardul adult* are mai puțin țesut conjuctiv și are celulele miocardice mai bine organizate (paralele). Un efect al acestei diferențe este că miocardul fetal dezvoltă mai puțină tensiune decît miocardul adult de o lungime similară.

Ventriculul fetal are o capacitate limitată de a crește volumul/bătaie și debitul cardiac și de aceea este dependent aproape complet de alura cordului. Deși cordul răspunde prin tahicardie la nevoile de creștere a debitului, există o limită a tahicardiei peste care debitul cardiac va scădea. Deci și bradicardia și tahicardia marcată duc la o scădere a debitului ventricular.

La multe specii (se presupune că și la om) inervația simpatică a cordului e incomplet dezvoltată, ceea ce poate explica răspunsul inadecvat (în ce privește creșterea debitului) al miocardului fetal la *stress*. Prematurul are un tonus simpatic al miocardului mai mic decît al nou-născutului.

Mai mult, din cauza consumului foarte mare de oxigen al nou-născutului, miocardul fetal lucrează la capacitatea maximă (privitor la debitul cardiac).

Există 4 factori determinanți ai performanței miocardice, ce pot juca un rol în dezvoltarea tabloului IC.

Pentru a asigura oxigenarea țesuturilor, VS aruncă din cord la fiecare sistolă, o cantitate de sînge numită volum de ejecție sistolică (VES).

Debitul cardiac (DC) este cantitatea de sînge ejectat pe minut și rezultă din produsul VES cu frecvența cardiacă: DC = VES × FC.

1. *Frecvența cardiacă* (FC) cînd ritmul e sinusal, depinde de factori umorali și de influențe ale sistemului nervos extrinsec cordului:

— influențe acceleratorii (fibre beta-adrenergice ale sistemului simpatic);

— influențe frenatoare ale SN parasimpatic (vagal).

Frecvența cardiacă poate fi implicată în IC în caz de tahicardii sau bradicardii foarte importante.

În *tahicardii*, dincolo de anumite frecvențe (200/minut, ex. în TPSV) debitul cardiac nu mai crește, pentru că scurtarea diastolei împiedică umplerea ventriculară și volumul telediastolic; în consecință VES scade.

La aceste frecvențe, condițiile de contracție ale cordului și oxigenarea lui sînt precare și pot antrena o ischemie miocardică, care scade contractilitatea miocardică (cerc vicios).

În *bradicardii* importante (sub 40/minut), menținerea debitului cardiac nu se poate realiza decît prin creșterea VES și deci a volumului telediastolic, deci printr-o dilatație foarte importantă a cordului, care interferă cu oxigenarea miocardului. Rezultă iarăși cercul vicios: ischemie — scăderea contractilității și IC.

2. *Presarcina* este estimată prin volumul telediastolic.

Întoarcerea venoasă e în funcție de masa sanguină și de starea de constricție a sistemului venos (capacitanță).

Întoarcerea venoasă, împreună cu complianța ventriculară (elasticitatea VS în sacul pericardic, în timpul diastolei), determină presiunea și volumul de la sfîrșitul diastolei (volumul telediastolic).

IC poate proveni dintr-o creștere sau diminuare foarte importantă a presarcinei.

Creșterea presarcinei (cînd e moderată), duce la o creștere moderată a volumului telediastolic și deci a VES. Cînd creșterea presarcinei e foarte rapidă, poate duce la edem pulmonar și hipoxemie. Creșterea presiunii telediastolice și dilatația cordului alterează oxigenarea miocardului și pot fi cauză de ischemie și de scădere a contractilității.

Creșterea presarcinei constituie cauza cea mai frecventă a IC la nounăscut și sugar (*shunt*-uri S → D, insuficiență atrioventriculară și aortică, insuficiență extracardiacă prin supraîncărcare volumetrică).

O scădere a presarcinei duce la IC prin scăderea volumului telediastolic și deci prin scăderea volumului de ejecție sistolică. Se întîlnește în scăderile volemiei, în stenozele valvelor atrioventriculare, în cursul anomaliilor de complianță ventriculo-pericardică (revărsat pericardic, pericardite constrictive, miocardopatie restrictivă și obstructivă).

3. *Postsarcina* este forța ce se opune scurtării fibrelor miocardice sau forța pe care trebuie să o dezvolte ventriculul în timpul sistolei pentru a trimite în aortă volumul de ejecție sistolic. Rezistențele la scurgerea sîngelui în aval de ventricul sînt în funcție de rezistențele arteriale periferice și de impedanța arterială (rezistența la ejecție). Aceste rezistențe, împreună cu debitul cardiac, determină presiunea arterială sistemică; aceasta, împreună cu suprafața ventriculului, este responsabilă de tensiunea miocardică sistolică sau postsarcină.

Volumul telesistolic e în funcție de postsarcină și de contractilitatea ventriculară.

Insuficiența cardiacă poate fi secundară unei creșteri sau diminuări a postsarcinei.

— Creșterea postsarcinei crește și volumul telesistolic, ceea ce nu poate fi compensat decît printr-o dilatație cardiacă sau o creștere a frecvenței cardiace.

Dacă creșterea postsarcinei e datorită unui obstacol în amonte de coronare (stenoza valvulară aortică), creșterea presiunii ventriculare nu e compensată de o creștere a perfuziei coronare și deci tulbură oxigenarea miocardului. Creșterile postsarcinei provin din cardiopatiile obstructive (coarctație de aortă, stenoză valvulară aortică — pentru VS) și din toate cauzele ce pot produce HTA.

O scădere prea mare a postsarcinei duce la o scădere a perfuziei tisulare și miocardice (ex. în caz de vasodilatație arterială, toxică sau iatrogenă).

4. *Contractilitatea miocardică* (starea inotropă) este rata și forța de contracție la o presiune dată. Starea inotropă este contractilitatea intrinsecă a miocardului, independentă de mărimea fibrelor miocardice (relația Frank-Starling). O scădere a stării contractile este însoțită de o scădere în fracția de ejecție și debitul cardiac în raport cu un volum crescut sau modificat la sfîrșitul diastolei.

Scăderea contractilității poate fi cauză de IC (crește volumul telesistolic și scade VES). Rareori este un mecanism primitiv la copil (miocardopatie genetică sau metabolică); cel mai adesea reprezintă un mecanism secundar, cînd condițiile de oxigenare a miocardului au antrenat o ischemie, eventual sursă de fibroză endocardică.

Fracția de ejecție este cantitatea din volumul de la sfîrșitul diastolei ejectată pe bătaie (sistolă).

E folosită ca măsură a contractilității și este evaluată prin angiografie sau echocardiografie. Fracția de ejecție sistolică normală variază între 0,56—0,78.

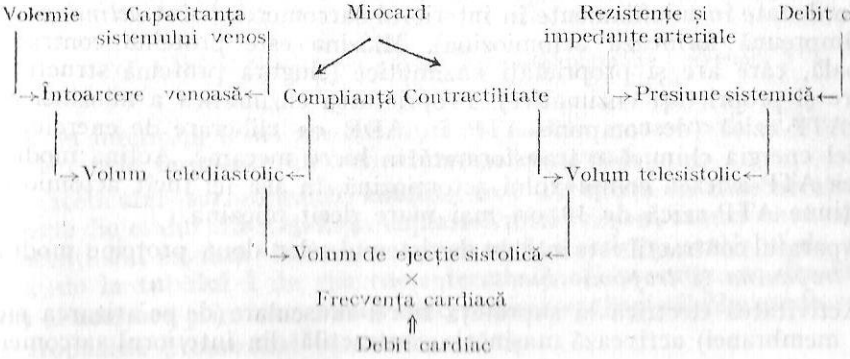
O reducere a fracției de ejecție sugerează că ventriculul e foarte mult dilatat ca rezultat al stării inotrope deprimate.

Fracția de ejecție e raportul volum de ejecție sistolică supra volum telediastolic.

Dacă volumul telesistolic rămîne constant, volumul de ejecție sistolică crește atîta cît crește volumul telediastolic. Dincolo de un anumit volum telediastolic, volumul de ejecție sistolică nu mai crește și chiar scade: acest fenomen (cunoscut sub numele de faza descendentă a curbei Starling), este datorat scăderii contractilității ca urmare a alterării condițiilor de lucru ale miocardului (tabelul 3.51).

Tabelul 3.51

Fiziologia schematică a debitului cardiac (după Side)



Oxigenarea miocardului trebuie discutată în legătură directă cu cei 4 factori de care depinde funcția ventriculară.

Oxigenarea miocardului depinde de debitul coronar, pentru că extracția de oxigen e aproape maximală, chiar în repaus, în țesutul miocardic. Debitul coronar e în funcție de gradientul de presiune între presiunea coronară și presiunea intracavitară.

În sistolă, presiunea intracavitară e foarte ridicată, încît perfuzia miocardică, mai ales în zonele subendocardice, nu e posibilă decît în diastolă.

Deci, oxigenarea miocardului depinde de 3 factori:

— durata diastolică pe minut (invers proporțională cu frecvența cardiacă);

— presiunea în *amonte*, în funcție de presiunea diastolică aortică și de permeabilitatea coronară;

— presiunea în *aval*, în funcție de presiunea diastolică intraventriculară.

Dacă oxigenarea devine insuficientă în raport cu consumul, se produce o ischemie miocardică și, deci, o scădere a contractilității. Consumul de oxigen de către miocard este în funcție de frecvența cardiacă și de presiunea sistolică (indicele Katz).

Contumul de oxigen de către miocard crește considerabil în caz de dilatare cardiacă, deoarece, pentru o aceeași presiune dezvoltată de ventricul, tensiunea trebuie să fie mai mare (legea Laplace). Deci, tahicardia și dilatația cardiacă sînt nocive, întrucît ele cresc consumul de oxigen al miocardului și scad perfuzia coronară (scad aportul de oxigen).

Intervalele de timp sistolice. Înregistrarea simultană a ECG, fonocardiogramei și pulsului carotidian permite aprecierea funcției cardiace la patul bolnavului. Prin combinarea acestor înregistrări, sistola totală electromecanică se subdivide în timpul de ejecție a VS și timpul de preejecție. La pacienții cu anomalii ale contractilității miocardice (chiar înainte de apariția insuficienței cardiace congestive), timpul de preejecție se prelungește și timpul de ejecție se scurtează. Raportul normal al timpului de preejecție supra timpul de ejecție ventriculară stîngă este 0,35 ± 0,04. Această tehnică noninvazivă e utilă în bolile cronice ale arterelor coronare, hipertensiune arterială, cardiomiopatii. Raportul nu poate face distincție între starea inotropă și alte determinante mecanice ale contractilității (de ex., starea de umplere a ventriculului). Tulburările de conducere și bolile valvulare pot anula valoarea acestor indicatori.

II. **Bazele moleculare ale contracției miocardice.** Proteinele contractile — ordonate în miofilamente în interiorul sarcomerelor sînt *actina* și *miozina* (împreună formează actomiozina). Miozina este proteina contractilă principală, care are și proprietăți enzimatice (singura proteină structurală care are și proprietăți enzimatice). Proprietatea enzimatică a miozinei este aceea ATP-azică (descompune ATP în ADP cu eliberare de energie). În acest fel energia chimică e transformată în lucru mecanic. Actina modifică acțiunea ATP-azică a complexului actomiozină, în așa fel încît actomiozina are acțiune ATP-azică de 10 ori mai mare decît miozina.

Aparatul contractil este inhibat de sistemul celor două proteine modulatoare: *troponina* și *tropomiozina*.

Activitatea electrică la suprafața fibrei musculare (de polarizarea electrică a membranei) activează mașinăria contractilă din interiorul sarcomerului prin transmisia potențialelor de acțiune dealungul tubûlilor transversali (tubûlii T) care pătrund printre fibrele musculare de la un capăt la altul, prin intermediul lor curentul electric pătrunde în vecinătatea miofibrilelor.

Potențialele tubului T, la rîndul lor, duc la eliberarea ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmic în imediata vecinătate a tuturor miofibrilelor și acești ioni de calciu produc, la rîndul lor, contracția musculară.

Acest substrat morfologic specializat pentru cuplarea excitației cu contracția este constituit din sistemul tubûlul transvers — reticulul sarcoplasmic.

El este compus din:

— un tubûl transversal
— 2 cisterne terminale de o parte și de alta a sa } împreună cu care formează o „triadă" (Porter și Palade)
— cisterne intermediare
— tubûli longitudinali (dispuși printre miofibrile).

Acolo unde tubûlii T își au originea din membrana celulară, ei sînt deschiși la exterior, așadar comunică cu lichidul extracelular (cu alte cuvinte conțin lichid extracelular în lumenul lor). Deci, tubûlii T sînt prelungiri interne ale membranei celulare. Cînd un potențial de acțiune se răspîndește de-a lungul unei membrane celulare musculare, el se transmite de-a lungul tubûlilor T în interiorul fibrei musculare, unde tubûlii transversali se învecinează cu cisternele terminale ale reticulului sarcoplasmei.

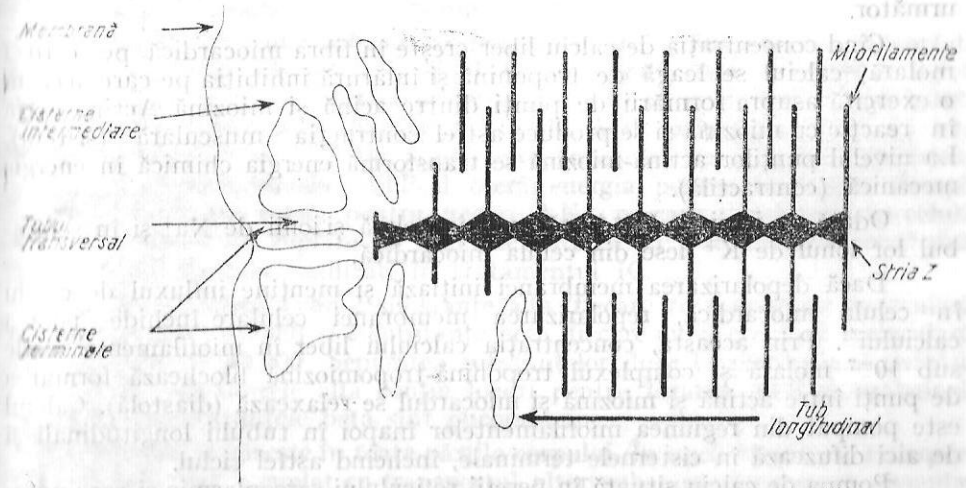


Fig. 3.226. — Sistemul de cuplare excitație-contracție („sistemul T").

Reticulul sarcoplasmei conține ioni de calciu în concentrație mare. O parte din ei sînt eliberați în sarcoplasma miofibrilelor, atunci cînd tubûlii T adiacenți sînt excitați; în acest caz, curentul electric (potențialul de acțiune) trece de la tubûlul T la cisternele terminale. Consecutiv, se deschid niște pori ai acestora prin care calciul este eliberat spre miofibrile, unde se leagă de troponină promovînd contracția.

În afară de ionii de calciu eliberați în sarcoplasma miofibrilelor din cisternele reticulului sarcoplasmei (cisternele terminale), în timpul potențialului de acțiune, mari cantități de calciu difuzează în sarcoplasmă și din tubulii T (de fapt, din lichidul extracelular).

Acest surplus de ioni de calciu din tubulii T este absolut necesar, pentru că cisternele mușchiului cardiac sînt mai puțin dezvoltate decît acelea ale mușchiului scheletic și nu depozitează suficient calciu. Pe de altă parte, tubulii T din miocard au un diametru de 5 ori mai mare decît tubulii T din mușchii scheletici. În tubulii T din miocard e o mare cantitate de mucopolizaharide, care leagă și depozitează cantități mari de calciu. Întrucît tubulii T sînt umpluți cu lichid extracelular, contracția miocardului depinde *direct* de calciul din lichidul extracelular.

Se admite că interacțiunea actinei cu miozină (= contracție) este inhibată de troponină, care e atașată (în asociație cu tropomiozina) pe filamentele de actină la intervale regulate. Înainte ca să apară contracția, trebuie ca efectul troponinei să fie înlăturat. Aceasta se realizează prin intermediul ionului de calciu, pentru care troponina are o mare afinitate.

Concentrația normală a ionilor de calciu în sarcoplasma miofibrilelor (10^{-7} molară) este prea mică pentru a produce contracția. Excitația sistemului tubul T — reticul sarcoplasmic produce o eliberare de ioni de calciu care crește concentrația lor în lichidul miofibrilelor pînă la concentrația de 2×10^{-7} molară, ceea ce duce la concentrația musculară maximală în felul următor.

Cînd concentrația de calciu liber crește în fibra miocardică peste 10^{-7} molară, calciul se leagă de troponină și înlătură inhibiția pe care aceasta o exercită asupra formării de punți dintre acină și miozină. Actina intră în reacție cu miozina și se produce astfel contracția musculară (sistola). La nivelul punților actină-miozină se transformă energia chimică în energie mecanică (contractilă).

Odată cu ionii de Ca^{++}, pătrund în celulă și ionii de Na^+ și în schimbul lor ionul de K^+ iese din celula miocardică.

Dacă depolarizarea membranei inițiază și menține influxul de calciu în celula miocardică, repolarizarea membranei celulare închide „poarta calciului". Prin aceasta, concentrația calciului liber în miofilamente scade sub 10^{-7} molară și complexul troponină-tropomiozină blochează formarea de punți între actină și miozină și miocardul se relaxează (diastolă). Calciul este pompat din regiunea miofilamentelor înapoi în tubulii longitudinali și de aici difuzează în cisternele terminale, încheind astfel ciclul.

Pompa de calciu situată în pereții reticulului sarcoplasmic și care pompează calciul din lichidul sarcoplasmic înapoi în veziculele reticulului sarcoplasmic, poate concentra ionii de calciu în reticul de 2 000 ori. Acest fenomen duce la o depleție aproape totală a ionilor de calciu din lichidul miofibrilelor și deci la relaxarea miocardului.

Cînd un mușchi se contractă contra unei sarcini, se execută un travaliu și este necesară energie. Cantități mari de ATP sînt clivate pentru a elibera energie și ADP. Nu se știe exact cum este întrebuințat ATP-ul pentru a furniza energia necesară contracției. Cu cît e mai mare travaliul executat de mușchi, cu atît mai mare este cantitatea de ATP clivată (efect Fenn).

ATP prezent în fibra musculară e suficient pentru a menține o contracție de mai puțin de 1 secundă. După ce ATP este descompus în ADP cu eliberare de energie, ADP este refosforilat într-o fracțiune de secundă, pentru a forma noi molecule de ATP. Pentru această refosforilare, există mai multe surse de energie: prima este creatin-fosfatul, purtător de legături de fosfor bogate în energie, care poate asigura o contracție maximală de cîteva secunde. Următoarea sursă de energie întrebuințată pentru a reconstitui creatin-fosfatul și ATP-ul este energia eliberată de alimente (glucide, lipide, proteide) în cursul oxidărilor. Această eliberare oxidativă a energiei are loc în mitocondrii, care utilizează energia eliberată spre a forma noi molecule de ATP. Sursa ultimă de energie pentru contracția musculară este reprezentată, deci, de principiile alimentare și de oxigen.

Cea mai mare parte din energie este necesară pentru mecanismul contracției, dar cantități mai mici sînt necesare:

— pentru pomparea calciului din sarcoplasmă înapoi în reticulul sarcoplasmic;

— pentru pomparea ionilor de Na^+ (în afara fibrei musculare) și a ionilor de K^+ (înăuntrul fibrei musculare) prin membrana fibrei musculare.

Cantitatea de ioni de Na^+ ce a intrat în celulă odată cu ionii de Ca^{++} trebuie pompată afară din celulă; acest act necesită energie, împotriva unui gradient de concentrație.

Această operație o face „pompa de Na".

Pompa de sodiu-potasiu responsabilă de transportul activ,cuplat, al Na^+ din celulă în afara ei și al K^+ în celulă, este o proteină unică a membranei celulare. Această proteină este și o adenozin-trifosfatază adică o enzimă ce catalizează hidroliza ATP în ADP (adenozindifosfat) și este activată de Na^+ și K^+. De aceea, este cunoscută ca *adenozin-trifosfataza activată de sodiu-potasiu*. ATP-ul oferă energia pentru transport. Pompa scoate 3 Na^+ din celulă pentru fiecare 2 K^+ pe care îi primește în celulă (are un raport de cuplare de 3/2). Activitatea sa e inhibată de ouabaină și glicozizii digitalici utilizați în tratamentul IC.

Este constituită din 2 substanțe alfa (fiecare cu o greutate moleculară de aproximativ 95.000) și 2 substanțe beta, fiecare cu o greutate moleculară de aproximativ 40.000. Separarea substanțelor duce la pierderea activității ATP-azei. Substanțele alfa conțin locuri pentru legarea ATP și ouabainei, în timp ce substanțele beta sînt glicoproteine.

Enzima se găsește în toate părțile corpului. În unele țesuturi, transportul activ de Na^+ e cuplat cu transportul altor substanțe (transport secundar activ). De exemplu, membrana celulelor mucoasei din intestinul subțire conține o proteină de cotransport *(symport)* ce transportă glucoza în celulă numai dacă Na^+ se leagă de această proteină și este transportat concomitent în celulă ca urmare a unui gradient electrochimic. Acest gradient electrochimic este menținut prin transportul activ al Na^+ din celula mucoasei intestinale spre LEC.

În cord, ATP-aza — Na^+—K^+ afectează indirect transportul Ca^{++}, pentru că o proteină de schimb *(antiport)* din membrana celulei mușchiului cardiac schimbă Ca^{++} intracelular cu Na^+ extracelular pe o bază de electroneutralitate (1 ion Ca^{++} pentru 2 ioni Na^+).

Rata acestui schimb este proporțională cu diferența de concentrație a Na^+ de o parte și de cealaltă a membranei celulare.

Transportul activ de Na^+ și K^+ este unul din procesele majore care consumă energia și explică în mare parte metabolismul bazal.

Menținerea volumului normal al celulei și a presiunii osmotice depinde de pomparea Na^+ și K^+. În absența acestei pompări, Cl^- și Na^+ ar intra în celule după gradientul lor de concentrație și apa ar urma aceeași cale a gradientului osmotic făcînd celula să se umfle, pînă cînd presiunea din celulă ar echilibra influxul apei. Ceea ce nu se întîmplă și osmolalitatea celulei rămîne aceeași cu a lichidului interstițial, pentru că Na^+ și K^+ sînt activ transportate. Potențialul de membrană este menținut și concentrația Cl în celulă rămîne scăzută.

Asigurarea cu ioni de calciu a sarcoplasmei miofibrilelor (în vederea asigurării contracției) nu se face numai din cisternele reticulului sarcoplasmei și din tubulii T (ambele eliberează ioni de calciu cu prilejul depolarizării electrice a membranei fibrei musculare).

Mitocondriile reprezintă un alt loc de depozitare a calciului în celula musculară și cardiacă (după unii autori): mișcările alternative, ritmice ale calciului între mitocondrii și miofilamente (proteine contractile) corespund ciclului contracție — relaxare. Acesta este circuitul funcțional al calciului și baza celulară a automatismului și ritmicității contracției mușchiului cardiac izolat (se știe că inima izolată — continuă să bată — de ex. în lichidul Tyrode).

Deci motorul care realizează descărcarea și preluarea ritmică a ionilor de calciu spre și de la miofilamente (în condiții de cord izolat) este reprezentat de mitocondrii.

În rezumat, organismul își asigură ionii de calciu (necesari pentru contracția miocardică) în trei feluri: prin depozite în mitocondrii; prin depozite în cisternele terminale; prin influx din spațiul extracelular, în momentul depolarizării membranei (sarcolemei) (prin prelungirile lichidului extracelular în tubulii T).

Ultimele două depozite se pare că sînt folosite în mod curent; primul depozit devine evident în condiții deosebite (în cazul cordului izolat — de ex.).

Cercetări recente arată că trombocitele, leucocitele și spermatozoizii ca și alte celule conțin de asemenea proteine ce seamănă cu actina și miozina mușchiului. S-au izolat din aceste celule și proteine ce seamănă cu tropomiozina (proteine de control al mușchiului). Aceste proteine contractile servesc la o varietate enormă de activități celulare — locomoția celulară, diviziunea celulară, transportul materialelor în și din celulă, secreția de către celule, așa încît un cercetător s-a întrebat dacă nu cumva toate celulele sînt niște „mușchi deghizați" (Stossel). Reiese, deci că modelul structural și fiziologic pe care l-a perfecționat materia vie pentru efectuarea mișcării este relativ unitar.

În afara acestor elemente subcelulare există și un sistem subcelular beta-adrenergic, care sub acțiunea catecolaminelor endo- sau exogene intensifică starea inotropă a miocardului.

III. **Mecanisme de adaptare în IC și patogenia IC.** 1. *În insuficiența cardiacă, acută mecanismul compensator de care dispune organismul este*

creșterea contractilității prin stimulare simpatică puternică. Creșterea contractilității sub influența activității adrenergice este foarte intensă putînd ajunge la 100% (pompa cardiacă devine mai puternică cu 100% sub influența impulsurilor simpatice — Guyton).

Cordul aflat în stare de insuficiență cronică poate recurge la trei mecanisme compensatorii: tahicardie, hipertrofie și dilatație.

Toate aceste mecanisme de compensare din insuficiența cardiacă, acută, ca și din IC cronică sînt în același timp împovărări suplimentare, făcînd trecerea spre insuficiență cardiacă. De aceea mecanismele de compensare sînt în același timp și elemente de patogenie a insuficienței cardiace.

Astfel, creșterea activității simpatice adrenergice) crește concomitent și rezistența vasculară periferică, fără să contribuie în mod apreciabil la starea inotropă a cordului; crește concomiten întoarcerea venoasă prin venoconstricție.

Tahicardia produsă prin reflexe cardiace declanșate de distensia marilor vene, la joncțiunea lor cu atriile — reflexul Bainbridge — este prea costisitoare din punct de vedere energetic și precipită IC.

De asemenea, dilatarea și hipertrofia – pentru motive ce vor fi expuse mai jos — fac tranziția spre IC.

a) *Dilatarea ventriculară.* Unul din răspunsurile cordului de supraîncărcare de volum sau presiune este utilizarea mecanismului Frank-Starling, după care forța contractilă a cordului este în funcție de lungimea fibrei musculare, adică de volumul la sfîrșitul dastolei. Un timp, deci, dilatația poate servi ca mecanism compensator. Dar principiul Frank-Starling operează pînă e atins gradul optim de lungire a fibrei musculare. Dilatarea mai departe a fibrelor face să scadă forța contractilă. Așadar, dilatarea progresivă și persistentă marchează tranziția spre insuficiență ventriculară. Mai multe mecanisme par a fi implicate în incapacitatea cordului dilatat de a-și menține debitul:

— alunecarea și rearanjarea sarcomerelor în timpul dilatației progresive fac ca acestea să nu mai poată produce o contracție coordonată;

— conform relației Laplace, creșterea presiunii sau a razei cercului (dilatația cavității) duce la creșterea tensiunii peretelui cavității sau, cu alte cuvinte, tensiunea dezvoltată în peretele cavității e direct proporțională cu presiunea și cu raza de curbură.

Creșterea tensiunii dezvoltate în peretele vascular (penru o presiune intraventriculară dată) duce la creșterea nevoilor miocardice de oxigen.

Determinanții principali ai consumului miocardic de oxigen sînt tensiunea dezvoltată în peretele ventricular în sistolă (efectul legii Laplace), alura cordului și starea inotropă (contractilitatea) mușchiului ventricular.

Rata descompunerii ATP (= depoziul principal de energie eliberată prin oxidare) și cantitatea de energie utilizată de miocard depinde mai ales de tensiunea care se dezvoltă în fibrele miocardice (mai puțin de gradul scurtării sau de travaliul efectuat), tensiune care este crescută în peretele miocardului dilatat (proporțional cu gralul dilatației);

— menținerea prelungită a tensiunii înalte a peretelui ventricular în timpul contracției (spre deosebire de normă, cînd tensiunea scade în timpul sistolei).

b) *Hipertrofia ventriculară*. Cînd un ventricul e supus unei sarcini anormale, dezvoltarea hipertrofiei miocardice oferă cordului un alt mecanism compensator, normalizînd forța pe unitatea suprafeței de secțiune a miocardului. Transformarea *stress*-ului mecanic într-o modificare a creșterii celulare (hipertrofie) e un proces biologic insuficient cunoscut. La început, modificările suprafeței celulare (în vecinătatea nucleului), ce constau în tensiunea crescută a peretelui celulei miocardice, se reflectă în transportul aminoacizilor, captarea glucozei la suprafața celulei și activitatea crescută în nucleu a polimerazei acidului ribonucleic (ARN). Sinteza crescută de ARN este stimulată la începutul procesului de hipertrofie; în final, se ajunge la sinteza de proteine și la creșterea volumului celular.

În supraîncărcarea de presiune (spre deosebire de supraîncărcarea de volum), contractilitatea miocardului e scăzută și consumul miocardic al oxigenului este crescut. La începutul hipertrofiei, masa musculară și vasele capilare cresc proporțional, ceea ce asigură păstrarea proprietăților contractile ale miocardului. Mai tîrziu, comportamentul inotrop devine anormal și capacitatea miocardului de a sintetiza noradrenalina scade. Cînd starea inotropă e deprimată (ca urmare a hipertrofiei) funcția circulatorie e menținută un timp prin combinația următoarelor elemente: creșterea masei musculare; mecanismul Frank-Starling; stimularea simpatică crescută. Odată cu hipertrofia pereților scade și complianța (elasticitatea) ventriculară. Dar starea inotropă continuă să se deterioreze (poate după ce depozitele intrinseci de catecolamine se golesc) și debitul cardiac de repaus scade, iar presiunea de umplere crește (manifestări de IC). Hipertrofia indusă de supraîncărcarea de presiune ca și anomaliile de contractilitate și energetică celulară sînt reversibile după înlăturarea supraîncărcării. Numai modificările elementelor țesutului conjunctiv care însoțesc o creștere a masei ventriculare pot fi ireversibile, dacă procesul a fost de lungă durată.

În final, dilatația și hipertrofia pot fi considerate ca manifestări precoce ale performanței cardiace compromise pentru că — odată ce sînt evidente — cordul are o capacitate scăzută de a manipula creșteri mai departe ale sarcinii mecanice și prezintă scăderea contractilității.

c) *Relaxarea și distensibilitatea cordului în IC*. Umplerea ventriculului în diastolă ține nu numai de durata diastolei, ci și de modul relaxării. Relaxarea are două componente: a) *activă*, ce provoacă relaxarea prin mecanisme intrinseci; b) *pasivă*, ce se produce prin extensia fibrelor de sîngele ce curge în cavitate.

O relaxare incompletă înseamnă creșterea presiunii de umplere și o cheltuială suplimentară de energie. Miocardul insuficient prezintă: rezistență scăzută la umplere (impedanță scăzută); expansiune ventriculară crescută la umplere (complianță crescută). Deci în IC sînt modificări nu numai în viteza și durata relaxării, ci și modificări în proprietățile fizice ale miocardului (proprietăți elastice și vîscoase).

d) Un alt proces compensator este *adaptarea locală a rezistențelor periferice* (autoreglare).

★

Cînd ventriculul devine insuficient, el nu se poate goli complet în sistolă (scade fracția de ejecție), crește presiunea la sfîrșitul diastolei (în ventriculi și atrii) și în venele aferente.

Alte elemente ce contribuie la hipertensiunea venoasă sînt: a) tonusul crescut venos (efect adrenergic); b) creșterea volemiei (retenție de Na și apă); c) uneori, regurgitația sîngelui din ventriculi în atrii (valva atrioventriculară devine incompetentă prin dilatație).

În consecință, PVC va fi crescut peste 10 cm H_2O.

Timpul de circulație este prelungit, diferența arteriovenoasă a presiunii de oxigen e mare (din cauza stagnării sîngelui și a extracției crescute de O_2 de către țesuturi).

2. *Factori biochimici*. Producerea de energie în miocard este suficientă pentru a acoperi nevoile de energie ale cordului. Depozitele de energie miocardică pot fi scăzute în IC (în legătură cu metabolismul creatinei). Cordul poate converti energia chimică în lucru mecanic, deși într-o proporție mai redusă (cum reiese din activitatea ATP-azei miofibrilare).

Cordul fetal și al nou-născutului utilizează hidrocarbonate drept sursă de energie și nu poate utiliza acizii grași pentru a acoperi nevoile energetice din cauza unor deficiențe enzimatice. Depozitele de hidrocarbonate s-au găsit scăzute la sugarii cu IC severă.

Metabolismul energetic cardiac la făt și nou-născut au fost studiate de Friedman. Mitocondriile sînt sursele principale ale sintezei ATP-ului miocardic care se realizează prin fosforilare oxidativă; cordul depinde de metabolismul aerobiotic (ca și la adult). Există o creștere în capacitatea aerobiotică a mitocondriilor la făt și nou-născut ce poate contribui la acoperirea nevoilor energetice crescute, legate de creștere (mitocondriile la făt și nou-născut prezintă un consum crescut de oxigen pe mg de proteină).

Deosebirile în fosforilare oxidativă mitocondrială (ce depind de creștere) pot ameliora toleranța la hipoxie și reprezintă un mecanism suplimentar capacității crescute anaerobiotice a mamiferelor la vîrsta creșterii.

3. *Cuplarea excitației cu contracția*. Aici pare a fi anomalia în IC și ea este legată de mișcările ionilor de calciu.

În starea de repaus, ionii de calciu sînt localizați în reticulul sarcoplasmatic ce înconjură fiecare miofibrilă. Odată cu depolarizarea electrică, are loc eliberarea de ioni de calciu (în legătură cu troponina și tropomiozina și ATP-aza).

Se presupune că o sechestrare prea mare a calciului în depozitele intracelulare e în legătură cu diminuarea stării inotrope a miocardului în IC (anomalie a pompării calciului de către reticulul sarcoplasmic). Nu se știe dacă aceasta apare înaintea IC sau e o consecință a ei.

După alte păreri, din contra tubulii longitudinali (din reticulul sarcoplasmic) nu pot acumula cantități normale de calciu. Rezultatul este același, cînd mușchiul e stimulat: nu este destul calciu disponibil pentru a produce contracția completă.

În plus sistemul troponină-tropomiozină (important în inițierea interacțiunii actinei cu miozina) răspunde mai puțin intens la calciul care e disponibil în fibra miocardică.

Cu digoxină — H^3, s-a evidențiat la microscopul electronic că localizarea intracelulară a digoxinei este în sistemul în T. Se crede că glicozizii digitalici își manifestă acțiunea inotropă prin creșterea pompării ionilor de calciu în și din sistemul în T.

O altă acțiune a glicozizilor digitalici este de a inhiba activitatea ATP-azei activată de Na—K în mai multe țesuturi și celule (inclusiv în celula

musculară cardiacă). Inhibarea acestei enzime duce la acumularea de ioni de Na^+ în celula miocardică și, întrucît Ca^{++} pătrunde odată cu Na^+, la creșterea influxului de calciu în celulă.

Așadar, se presupune că glicozizii digitalici ar crește starea inotropă a miocardului prin intermediul ionilor de Ca^{++}, a căror concentrație o cresc în celula miocardică prin favorizarea ieșirii Ca^{++} din sistemul în T și prin creșterea influxului Ca^{++} din afara celulei spre interiorul celulei, ca urmare a inhibării ATP-azei activate de Na—K.

4. *Mecanismele adrenergice. Rolul sistemului nervos simpatic.* Influența substanței neurotransmițătoare noradrenalina asupra performanței miocardice (funcția *beta-receptoare)* constă în creșterea alurii cardiace, reducerea dimensiunilor cardiace, creșterea rapidității ejecției (efecte inotrope și cronotrope pozitive).

Creșterea activității adrenergice se efectuează deci prin stimularea receptorilor de distensie din atrii și vene (AS e destins în IC) și a baroreceptorilor aortici și din sinusul carotidian, datorită scăderii presiunii (scăderea debitului/bătaie). Întrucît debitul cardiac e scăzut (nu mai poate face față nevoilor periferice), perfuzia regională e modificată (redistribuită), pentru că apără zonele vitale (creier, cord). Aceasta se efectuează prin influența catecolaminelor asupra receptorilor vasculari alfa (periferici).

Vasoconstricția arteriolară și venoasă selectivă reprezintă un important mecanism compensator în IC. Mecanismul prin care sîngele este redistribuit este echilibrul între bogăția receptorilor alfa și metabolismul local. Circulația în piele, rinichi, splanhne, mușchi scheletici, e bogată în receptori alfa și aceste organe au rate metabolice joase; de aceea, vasconstricția comandată de catecolamine nu e împiedicată de metaboliți locali. Spre deosebire de această situație, circulația în creier și miocard e săracă în alfa-receptori și aceste organe, cu mare consum de oxigen, produc metaboliți vasodilatatori, care contrabalansează efectul catecolaminelor asupra receptorilor alfa. Prin scăderea fluxului sanguin la piele, mușchi, splanhne și rinichi, extremitățile sînt reci, palide, transpirate, adesea pulsul este slab și diureza redusă. În mod normal, în efort se produce hiperemie cutanată, pentru a favoriza pierderea de căldură. În IC nu apare hiperemie cutanată (efectul catecolaminelor asupra irigației cutanate). Pierderea de căldură se obține în IC numai prin transpirație. Prin stimularea fibrelor colinergice din piele apar transpirațiile generalizate sau mai marcate în regiunea scalpului, în timpul efortului ca suptul sau țipătul (și iarna). Această sudorație contrastează cu transpirațiile normale ale multor sugari, care sînt exclusiv la pielea scalpului și apar în somn. Perfuzia pielii și a mușchilor crește numai după administrarea digitalei.

Rolul sistemului nervos parasimpatic. Efectele colinergice asupra miocardului cuprind o scădere în durata potențialului de acțiune și în consecință o scădere a influxului celular de calciu ionizat.

Acetilcolina reduce activitatea adenilciclazei ce poate fi urmată de scăderea contractilității ventriculare.

În IC depozitele cardiace de noradrenalină sînt scăzute, împreună cu o scădere a captării, eliberării și distribuției subcelulare a noradrenalinei. Se constată o reducere a tirozinhidroxilazei (enzima ce limitează rata sintezei noradrenalinei) în IC experimentală, ca și în specimenele de miocard obținute la operațiile pe cord. Explicația scăderii activității tirozinhidroxilazei este creșterea prelungită a activității simpatice care însoțește IC.

După unii cercetători, golirea depozitelor de noradrenalină arată o sinteză locală insuficientă de catecolamine (în comparație cu nevoile). Cordul insuficient, nemaiavînd suport adrenergic local pentru răspunsurile inotrope și cronotrope, e obligat să depindă de catecolamine circulante, pentru a-și menține funcția. Performanțele cordului insuficient seamănă cu acelea ale cordului izolat (fără legături nervoase), din medicina experimentală.

Excreția metaboliților catecolaminelor este crescută la copiii cu IC ceea ce confirmă afirmațiile precedente.

Cîinii cu IC prezintă un răspuns scăzut la stimularea simpatică și blocada beta-receptorilor cu propranolol accentuează semnele de IC.

Investigațiile lui Friedman la feți și nou-născuți de mamifere au arătat că, în perioada perinatală, interacțiunea unui miocard hipersensibil la noradrenalină cu eliberarea crescută de catecolamine de către suprarenale — care conțin depozite abundente de catecolamine — exercită un rol compensator în menținerea contractilității miocardice (în pofida faptului că depozitele miocardice de noradrenalină sînt scăzute la această vîrstă).

Există mai multe asemănări între efectele adrenergice asupra cordului fetal și de nou-născut și efectele adrenergice observate la adulții cu IC.

Depozitele mici de noradrenalină din cordul fetal și neonatal pot avea totuși capacitatea funcțională de a răspunde la stimularea adrenergică în mai mare măsură decît depozitele adultului cu IC. Rămîne a fi definită mărimea și durata stimulării necesare spre a goli aceste depozite.

Rolul compensator al sistemului adrenergic în IC se poate rezuma în felul următor:

— creșterea forței de contracție (inotropie pozitivă);

— creșterea alurii cardiace (cronotropie pozitivă); tahicardia ajută la menținerea debitului/minut, cînd debitul/bătaie e scăzut; vasoconstricția arteriolară apără presiunea sanguină în fața scăderii debitului cardiac și selectivitatea sa dă prioritate irigației organelor vitale (creier, cord); creșterea presiunii venoase.

5. *Transportul eritrocitar al oxigenului.* În IC, eliberarea oxigenului în țesuturi este compromisă. Un mecanism compensator, care permite ameliorarea oxigenării țesuturilor prin capacitatea de a le ceda mai mult oxigen își are sediul în hematii. Creșterea 2,3-difosfoglicerolatului eritrocitar deviază la dreapta curba de disociere a oxihemoglobinei. Creșterea livrării de oxigen țesuturilor prin acest mecanism e proporțională cu gradul cianozei sau cu reducerea debitului cardiac. După corectarea leziunilor asociate cu IC curba de disociere a oxihemoglobinei revine la normal.

6. *Dinamica pulmonară.* Patogenia edemului pulmonar (EP) a fost mai precis înțeleasă în urma investigațiilor fiziologice și ultrastructurale. Edemul pulmonar poate fi definit ca un dezechilibru persistent între forțele ce împing apa în spațiile extravasculare și forțele ce absorb apa din spațiile extravasculare. În mod normal, orice creștere a lichidelor în spațiul pulmonar interstițial este asociată cu o creștere a fluxului limfei, avînd drept rezultat menținerea spațiului alveolar liber (fără lichide cu conținut proteic). Dacă rata excesivă a formării de lichid persistă, edemul devine manifest întîi ca edem interstițial și mai apoi ca edem alveolar.

Tabloul clinic e diferit după sediul acumulării lichidelor în plămîn. Edemul interstițial se manifestă ca o alterare în tipul respirației (tahipnee), consecința stimulării receptorilor juxtacapilari (receptori j), localizați în spațiul interstițial pulmonar. Această stimulare duce la activitate respiratorie marcată, favorizînd îndepărtarea apei în exces din plămîn pe calea limfatică.

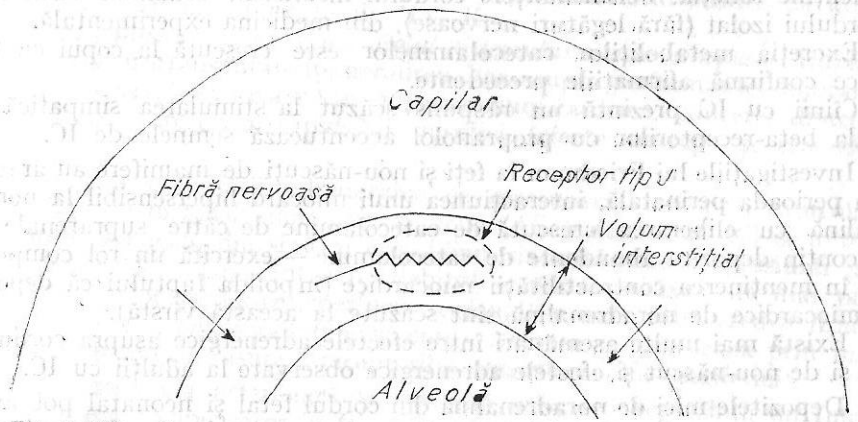


Fig. 3.227. — Reprezentarea schematică a relației alveolă-capilar pulmonar arătînd sediile acumulării de lichid și localizării critice a receptorilor j din spațiul interstițial pulmonar (Moss și colab.).

ticelor (fig. 3.227). În acest moment, schimbul gazos e menținut aproape de normal și edemul alveolar nu e prezent. Nu sînt nici semne auscultatorii de edem pulmonar în acest moment. Aceasta e situația întîlnită la cei mai mulți sugari cu IC.

Pe măsură ce lichidul se acumulează în spațiul alveolar (edem alveolar), schimburile gazoase se perturbă: scade PaO_2 arterial și crește $PaCO_2$. În această fază, se pot auzi raluri și *wheezing* expirator. Permeabilitatea membranei alveolocapilare la nou-născuți este mai mare ca la adult, ceea ce duce la transvazarea de lichid în spațiul interstițial pulmonar la presiuni de umplere ale VS mai scăzute decît la adult.

Iată cum arată cercul vicios produs de edemul pulmonar acut: lichidul acumulat în plămîni scade gradul oxigenării sîngelui, ceea ce diminuă forța miocardului și produce vasoconstricție periferică; aceasta din urmă crește întoarcerea venoasă, care la rîndul său crește cantitatea de lichid transsudat în plămîn ș.a.m.d.

7. *Mecanismele renale și edemele cardiace.* În IC, lichidul extracelular (LEC) e crescut de volum. Cauzele creșterii LEC:

— scăderea excreției renale de Na, cu retenție secundară de apă (prin creșterea secreției de ADH). Osmolaritatea și compoziția serului sînt normale în IC (expansiune izoosmotică a LEC), deși ocazional se reține mai multă apă decît Na și concentrația de Na în ser scade (hiponatremie de diluție). Hiponatremia apare mai ales după terapie diuretică viguroasă și restricția aportului de Na, fără o restricție corespunzătoare a apei.

Un alt dezechilibru electrolitic este hipopotasemia, la care contribuie în măsură variabilă hiperaldosteronismul și medicația diuretică (în afară de spironolactona). Hipopotasemia, condiționează efectele toxice ale glicozizilor digitalici.

• *Se admit mai multe mecanisme pentru retenția de sodiu și apă*: a) *Scăderea ratei filtrației glomerulare*, ce scade cantitatea totală zilnică de Na și apă ce ajung în tubii renali, unde are loc o resorbție de sodiu mai mare decît în mod normal. Chiar o foarte mică scădere a filtrației glomerulare scade în mod considerabil debitul urinar (diureza).

Scăderea filtrării glomerulare se efectuează prin:

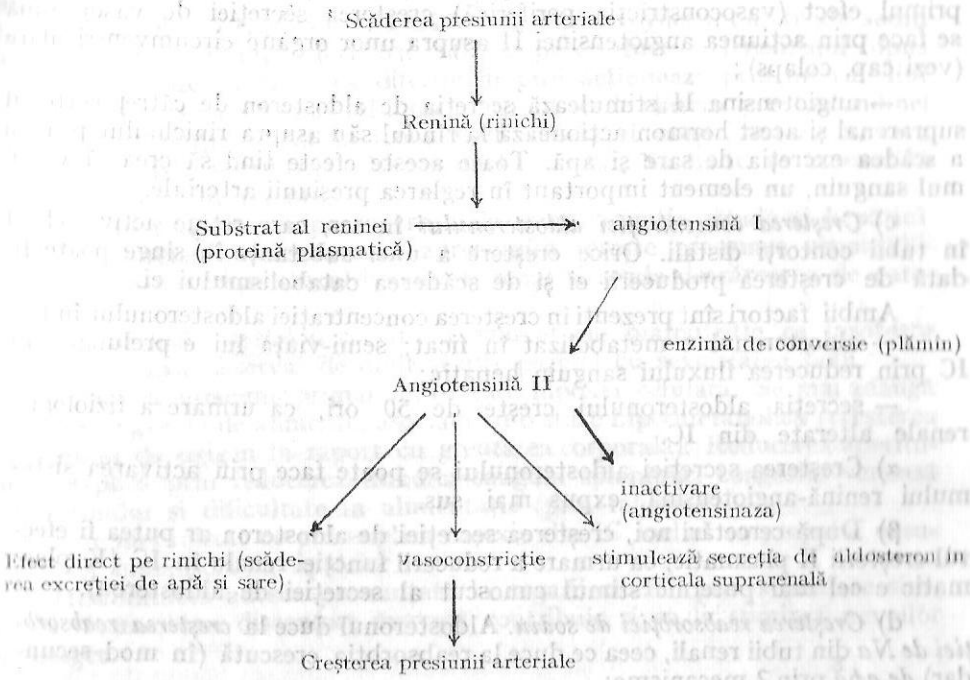
— scăderea presiunii arteriale (prin scăderea debitului cardiac);

creșterea rezistenței vasculare renale [stimulare simpatică generalizată, inclusiv asupra vaselor renale (= vasoconstricția arteriolei aferente renale), creștere a presiunii interstițiale renale prin creșterea presiunii venoase].

Scăderea ratei filtrării glomerulare e mecanismul principal, mai ales în IC acută, dar nu e totdeauna prezentă în IC cronică.

Tabelul 3.52

Mecanismul renină-angiotensină (după Gyton, modificat)



b) *Activarea sistemului renină-angiotensină* și creșterea resorbției de apă și sare de către rinichi. Scăderea fluxului sanguin prin rinichi produce creșterea secreției de renină, care la rîndul său duce la formarea de angiotensină prin următorul mecanism ilustrat în tabelul 3.52. Cînd fluxul sanguin renal scade, *celulele juxtaglomerulare* (situate în peretele arteriolelor

aferente, imediat proximal de glomeruli) secretă renină în sînge. *Renina* e o enzimă ce scindează partea terminală a unei proteine plasmatice, numită *substrat al reninei*, pentru a elibera un decapeptid, angiotensina I. Renina persistă în sînge o oră și continuă să formeze în acest timp angiotensina I. După cîteva secunde de la formarea angiotensinei I, alți 2 aminoacizi sînt scindați din moleculele ei, pentru a forma un octapeptid, angiotensina II. Această conversie (scindare) are loc în vasele mici ale plămînului și este catalizată de o enzimă numită *enzimă de conversie*.

Angiotensina II persistă în sînge cîteva minute, dar este repede inactivată de mai multe enzime sanguine și tisulare, numite la un loc *angiotensinaza*. În timpul persistenței sale în sînge, angiotensina II are mai multe efecte ce pot crește presiunea arterială:

— unul din efecte apare foarte rapid și anume vasoconstricția arteriolelor (mai ales) și în mai mică măsură a venelor, în același timp. Constricția arteriolelor crește rezistența periferică și crește presiunea arterială; constricția venelor duce la creșterea presiunii medii de umplere (circulatorii), ceea ce duce la creșterea întoarcerii venoase la cord (creșterea presarcinii), ceea ce ajută cordul să pompeze sînge împotriva acestei creșteri a presiunii arteriale;

— stimularea secreției de vasopresină (ADH) și retenția de apă. Ca și primul efect (vasoconstricția periferică) creșterea secreției de vasopresină se face prin acțiunea angiotensinei II asupra unor organe circumventriculare (vezi cap. colaps);

— angiotensina II stimulează secreția de aldosteron de către cortexul suprarenal și acest hormon acționează la rîndul său asupra rinichiului pentru a scădea excreția de sare și apă. Toate aceste efecte tind să crească volumul sanguin, un element important în reglarea presiunii arteriale.

c) *Creșterea concentrației aldosteronului* în ser, care reține activ sodiu în tubii contorți distali. Orice creștere a unei substanțe în sînge poate fi dată de creșterea producerii ei și de scăderea catabolismului ei.

Ambii factori sînt prezenți în creșterea concentrației aldosteronului în IC:

— aldosteronul e metabolizat în ficat; semi-viața lui e prelungită în IC prin reducerea fluxului sanguin hepatic;

— secreția aldosteronului crește de 50 ori, ca urmare a fiziologiei renale alterate din IC.

α) Creșterea secreției aldosteronului se poate face prin activarea sistemului renină-angiotensină, expus mai sus.

β) După cercetări noi, creșterea secreției de aldosteron ar putea fi efectul creșterii K plasmatic, ca urmare a reducerii funcției renale în IC (K plasmatic e cel mai puternic stimul cunoscut al secreției de aldosteron).

d) *Creșterea reabsorbției de sodiu*. Aldosteronul duce la *creșterea reabsorbției de Na* din tubii renali, ceea ce duce la reabsorbția crescută (în mod secundar) *de apă* prin 2 mecanisme:

— reabsorbția sodiului din tubii renali duce la scăderea presiunii osmotice în tubi și la creșterea presiunii osmotice în lichidele interstițiale renale; ambele fapte promovează osmoza apei în sînge;

— în al doilea rînd, sodiul resorbit crește concentrația osmotică a lichidului extracelular și astfel duce la secreție de hormon antidiuretic (de către

sistemul supraoptico-posterohipofizar), care la rîndul său crește reabsorbția tubulară de apă.

Expansiunea volumului de sînge circulant, pe de o parte contribuie la menținerea debitului cardiac și la perfuzia organelor vitale (mecanism compensator): creșterea volumului ventricular de la sfîrșitul diastolei tinde la creșterea performanței ventriculare, conform cu principiul Frank-Starling, iar pe de altă parte, determină congestia venoasă (IC congestivă) și agravează incapacitatea cordului de a-și goli conținutul (cerc vicios).

De cînd s-a constatat că aldosteronul are un efect inotrop (+), se consideră că retenția de apă (consecutivă hiperaldosteronismului) ar putea fi „prețul" pe care organismul îl plătește pentru a beneficia de efectul favorabil asupra inotropiei al secreției de aldosteron (Nadas). Cordul a fost comparat cu un motor ineficient, care necesită stimulul artificial al creșterii presiunii venoase și al creșterii volemiei, pentru a-și îndeplini o performanță medie.

Prin analogie cu termenul bancar, s-a numit această stare „inflația cardiacă" (Nadas).

e) *Studiile recente arată că retenția de sodiu are și alte cauze:* există factori umorali adiționali ce cresc resorbția de Na sau scad excreția de Na: peptide vasoactive, ipoteticul factor III ce reține Na (Wardenberg), prostaglandine.

Prostaglandina E (de ex.) duce la scăderea resorbției tubulare de sodiu (diabet sodat). Inhibiția formării sale ar putea duce la fenomenul opus (azi se admite de exemplu că diferite droguri acționează prin intermediul ei asupra resorbției de Na: astfel indometacinul scade sinteza prostaglandinei E și duce la retenție de Na, în vreme de furosemidul crește sinteza ei, ceea ce are drept efect natriureza). Mecanismele ce reține Na în IC se intensifică la efort și scad în repaus.

Debitul sanguin nu poate crește în efort, irigația renală și hepatică scad și se intensifică descărcarea adrenergică (crește presiunea venoasă). Invers, în repaus crește fluxul hepatic și renal și scade descărcarea de catecolamine.

8. *Modificări metabolice*. Gradul marcat de malnutriție ce însoțește IC cronică a fost observat de mult și este paralel cu severitatea bolii.

Fenomenul sistemic primar din IC este hipoxia celulară. Se mai adaugă reducerea ingestiei de alimente, asociată cu o stare hipermetabolică (creșterea consumului de oxigen în raport cu greutatea corporală). Reducerea apetitului se explică prin reducerea fluxului sanguin splanhnic, congestie venoasă a intestinului și dificultate în alimentație (prin tahipnee).

Alte mecanisme ce pot explica caşexia din IC includ enteropatia exsudativă și malabsorbția lipidelor.

Iritabilitatea adesea pronunțată la sugarii cu IC (prin stimulare simpatică, foame, sau disconfort marcat) contribuie și ea la sporirea nevoilor de oxigen.

3.9.5. MANIFESTĂRI CLINICE : SEMNE ȘI SIMPTOME

Semnele și simptomele IC la copilul mare sînt similare cu acelea întîlnite la adulți. Întrucît manifestările la sugar sînt mult mai puțin tipice, ne vom referi în special la IC la sugar. Pentru obținerea multora din semnele

ce urmează, sugraul trebuie să fie liniștit (ceea ce nu se poate obține decît prin sedare, de multe ori) („observarea în condiții optime").

Semnele de IC pot fi clasificate în trei mari categorii: I. Semne directe de alterare a performanței miocardice precum și semnele unor mecanisme de adaptare;

II. Semne de congestie pulmonară;

III. Semne de congestie venoasă sistemică.

I. **Semne de alterare a performanței miocardice:** 1. *Cardiomegalia* este un semn clinic și mai ales radiologic foarte important al tulburării funcției cardiace și reprezintă dilatarea și/sau hipertrofia ventriculară, precum și dilatarea unui atriu sau al amîndurora. Cardiomegalia e un mecanism homeostatic (compensator) ce poate menține într-o măsură debitul, lărgind capacitatea pompei (legea Starling). Cardiomegalia fără alte semne de IC poate fi considerată ca o IC precoce sau homeostatic compensată. Cardiomegalia poate rezulta din modificarea hemodinamicii în cadrul unei boli congenitale de cord (90% din sugarii cu ICC au MCC).

Cordul poate fi normal totuși în următoarele împrejurări:

— în stadiile precoce ale unei miocardite sau al unei tahiaritmii (TPSV);

— în constricția pericardiacă;

— în împiedicarea drenajului venos pulmonar, ca în stenoza mitrală;

— MCC fără cardiomegalie: întoarcerea venoasă subdiafragmatică, cor triatriatum, atrezia venelor pulmonare. În aceste condiții există o obstrucție venoasă pulmonară, care va duce la HT în artera pulmonară cu supraîncărcare de presiune a VD (fără supraîncărcare de volum), cordul stîng poate fi hipoplastic. Tabloul clinic e de IC cu cianoză, HVD la ECG, congestie vasculară pulmonară (Rx), dar siluetă cardiacă normală. După cum sînt MCC fără cardiomegalie și IC fără cardiomegalie, există și cardiomegalii fără insuficiență cardiacă (de ex. MCC cu *shunt* mare S→D);

— la nou-născutul și mai ales la prematurul cu IC, fie pentru că ventriculii au distensibilitate scăzută, fie din cauza bolii pulmonare asociate, care crește presiunea intratoracică și scade întoarcerea venoasă.

Dilatarea ventriculilor e asociată cu un galop protodiastolic (zgomotul al III-lea normal al cordului produce un ritm de galop). Dilatarea ventriculară extremă poate duce ocazional la regurgitație mitrală sau tricuspidiană, ceea ce favorizează reducerea mai mare a fluxului anterograd de sînge și creșterea presiunii din atrii.

Atriile se dilată și apoi se hipertrofiază ca răspuns la presiunile crescute sau la obstrucția valvulelor atrio-ventriculare.

Rezultatele dilatării atriale:

— al IV-lea zgomot al cordului sau galopul presistolic

— creșterea presiunii din atrii duce la creșterea presiunii în venele mari ce se drenează în atrii (presiunea venoasă crescută este responsabilă de multe din semnele de IC). Dacă alura cardiacă e rapidă sau intrevalul P-R e prelungit, galopul atrial și ventricular se sumează (galop de sumație).

Examenul radiologic mai permite și aprecierea congestiei pulmonare, precum și diagnosticul unei boli inflamatorii asociate. Deosebirea între congestia hilară arterială și cea venoasă e greu de făcut, mai ales la sugarul mic.

2. *Tahicardia* (> 160/minut la sugar și > 100/minut la copiii mai mari). Semnul are valoare mai mare dacă copilul e liniștit (eventual în somn).

Tahicardia reprezintă un mecanism compensator pentru asigurarea periferiei cu oxigen, în condițiile unei perfuzii sistemice scăzute (debit/bătaie scăzut). Tahicardia e semn de creștere a activității SN autonom (creșterea presiunii în AD declanșează reflexul Bainbridge care diminuă efectul vagal asupra cordului). Efectul compensator al tahicardiei e limitat de faptul că scurtarea diastolei — pe seama căreia are loc creșterea alurii cardiace — reduce umplerea ventriculară și irigația coronară. Aluri cardiace > 230/minut ridică posibilitatea TPSV, ce ar fi putut provoca IC (ECG e necesară!). La copiii mai mari, creșterea exagerată a alurii cardiace la efort, cu o întîrziere în revenirea la ritmul de repaus poate fi întîlnită printre primele semne de IC.

3. *Ritmul de galop* (vezi dilatația ventriculară și atrială). Este un ritm în 3 timpi, ce se aude în IC și care dispare cînd IC e tratată. Poate reprezenta o creștere a fluxului prin valvele A-V în prezența unui *shunt* larg S→D dar galopul protodiastolic ce apare la 0,10 secunde după zgomotul 2 în timpul umplerii ventriculare pasive rapide poate pune problema funcției ventriculare alterate. Același mecanism produce zgomotul 3 normal, ce se aude foarte slab la sugar. Ritmul de galop poate să nu se audă, dar se înregistrează pe fonocardiogramă. Zgomotele cardiace sînt asurzite și egale (embriocardie).

4. *Pulsul arterial periferic.* Cînd presiunea arterială sistemică e scăzută, extremitățile sînt reci (și umede uneori) și pulsul periferic e slab. Cînd răspunsul la terapie e bun, pulsațiile devin mai puternice și presiunea arterială sistolică crește.

Pulsațiile arteriale pot fi puternice, însă, în IC au debit scăzut: în fistule arteriovenoase sistemice sau cînd sîngele scapă în cantitate mare din aortă în circulația pulmonară, precum și cînd Hb este scăzută sub 5 g%.

5. *Pulsul paradoxal* apare la copiii cu *shunt* larg S→D și este detectat în timpul auscultației pentru determinarea presiunii sanguine: cînd presiunea în manșetă scade, se ascultă zgomotul sistolic la început numai în expirație, apoi la presiuni mai mici și în timpul expirației și al inspirației.

Un fenomen similar a fost notat la copiii mai mari cu boală miocardică primară, ca și în acumularea de lichid în sacul pericardic. Aceasta reprezintă variații în umplerea ventriculară și debitul cardiac, secundare marcatelor variații în presiunile intrapulmonare.

6. *Pulsul alternant* este un ritm regulat în care există o alternare de contracții cardiace slabe și puternice, înregistrată la palpare ca o variație în intensitatea pulsului periferic. Cînd se determină presiunea sanguină, fiecare a doua bătaie se aude la o presiune mai crescută în manșetă (cînd se scade presiunea în manșetă cu 5—10 mm, numărul bătăilor se dublează și devine egal cu alura ventriculară). Modificarea în presiunea sistolică se datorește reducerii numărului de unități contractile (în timpul contracției slabe) sau modificării volumului ventricular la sfîrșitul diastolei.

După unii este singurul semn direct de alterarea performanței miocardice. Palparea pulsului arterial poate detecta această modificare în presiunea de la o bătaie la alta.

7. *Încetinirea creșterii.* Malnutriția (cașexia cardiacă) reflectă perfuzia sanguină sistemică scăzută.

Tahipneea, dispneea și tusea (mai ales dacă se adaugă infecții pulmonare) împiedică suptul.

Au fost incriminați și alți factori: a) travaliul suplimentar efectuat de mușchii respiratori (ce cresc nevoile de oxigen); b) anorexie, greață și vărsături (prin cauze centrale sau hepatomegalie congestivă); c) perturbarea absorbției intestinale (prin congestia venelor intestinale); d) rareori, în cazuri severe, enteropatie exsudativă (cu pierdere de proteine pe cale digestivă).

8. *Transpirațiile* crescute (și în timpul iernii !) reprezintă probabil manifestări ale activității SNV în prezența performației ventriculare tulburate; adesea sugarii au un *rash* sudoral.

II. Semne de congestie pulmonară *(semne de insuficiență VS)*. Apar în insuficiența VS sau în caz de obstrucție venoasă pulmonară și sînt de obicei prezente înaintea semnelor de congestie venoasă sistemică (insuficiență VD).

Totuși, IC la sugar și copilul mic se manifestă aparent de la început cu semne de insuficiență VD (hepatomegalie). Acest fapt a fost interpretat astfel: fie că insuficiența cardiacă de la început este globală (și a VS și a VD) la vîrsta de sugar; fie că semnele insuficienței VS au apărut mai înainte, dar au fost discrete sau au fost interpetate ca semne de boală pulmonară. Totuși, semnele de congestie venoasă pulmonară rareori domină tabloul clinic, încît să realizeze un edem pulmonar acut (foarte rar la sugari și copilul mic). Se admite indirect, deci, că există o predominanță dreaptă în IC a sugarului, legată probabil de caracteristicile patului capilar pulmonar ale copilului mic (M. Gautier).

În prezent, și la adult se admite că, în afara cazurilor cînd anumite obstacole sau sarcini excesive sînt impuse unuia sau altuia din ventriculi, insuficiența cardiacă este globală. Aceasta din două cauze:

— fascicolele musculare ce compun ambii ventriculi sînt continue și ambii ventriculi au un perete comun (septul interventricular);

— modificările biochimice ce apar în IC (depleția rezervelor de noradrenalină, alterarea activității ATP-azei miofibrilare) apar în miocardul ambilor ventriculi indiferent de cavitatea anumită căruia i se impune o sarcină hemodinamică anormală (E. Braunwald).

1. *Tahipneea și dispneea.* Creșterea frecvenței respiratorii în somn (50—100/minut) cu scăderea volumului respirator curent reprezintă manifestarea edemului interstițial pulmonar (vezi fiziopatologia). Tahipneea produce alcaloză respiratorie. La început efortul respirator este doar minimal crescut. Pe măsură ce IC devine mai severă și se dezvoltă edemul alveolar, funcția ventilatorie e semnificativ compromisă și efortul respirator devine evident (retracții respiratorii, geamăt, bătăi ale aripilor nasului, ceea ce caracterizează dispneea). Semnele respiratorii pot fi uneori prezente în anamneză sub forma fatigabilității la supt sau a ortopneei (sugarul respiră mai bine cînd e ținut în sus) și dispneei (respiră greu cînd suge și e ținut pe spate, pentru că volumul sanguin pulmonar crește în clinostatism prin creșterea întoarcerii venoase).

Mecanismul dispneei nu este suficient de clar; plămînii devin rigizi (complianță scăzută) prin congestie vasculară și respirația rapidă și superficială e probabil modul mai economic de a produce un volum/minut mai mult sau mai puțin satisfăcător.

Dispneea se produce prin stimularea receptorilor de presiune din AS și venele pulmonare. Se mai adaugă un stimul respirator crescut, cel mai probabil neurogenic: reflexul Hering-Breuer — care inhibă inspirația — este exagerat, ceea ce are ca rezultat respirația rapidă și superficială din dispneea cardiacă; suplimentar se adaugă stimularea chemoreceptorilor prin hipoxemie; toți acești factori duc la creșterea ventilației prin creșterea numărului de respirații.

Travaliul respirator se face de către mușchii respiratori ce primesc o irigație diminuată (în urma redistribuției circulatorii) și a căror oboseală contribuie la disconfortul respirator.

Dispneea paroxistică, tahipneea și accentuarea cianozei („episoade sincopale"; *blue spells)* ce se întîlnesc uneori la copiii cu tetrada Fallot — dispar spontan sau răspund la administrare de oxigen și sulfat de morfină. Aceste atacuri hipoxice nu sînt consecința IC, ci rezultă probabil dintr-o creștere bruscă și trecătoare în volumul *shunt*-ului D→S, sau dintr-o creștere a nevoilor de oxigen a țesuturilor (febră, efort, agitație).

2. *Wheezing*-ul este un semn de insuficiență VS la sugar, ce poate fi ușor confundat cu o bronșiolită sau astm bronșic. Fenomenele obstructive rezultă din compresia căilor respiratorii de către vasele pulmonare destinse sau de un AS dilatat și edemul căilor respiratorii (cu spasm bronșic secundar edemului) poate fi consecința acumulării de lichide în plămîn. Presiunea venoasă bronșică crescută duce la edemul mucoasei bronșice și la secreție bronșică crescută, care de asemenea pot explica *wheezing*-ul.

3. *Ralurile* umede nu se aud pînă nu se adună o cantitate considerabilă de lichid în alveole; deci, absența lor echivalează cu lipsa edemului pulmonar. Prezența lor arată că procesul e sever și că nu numai spațiul interstițial pulmonar a fost implicat, ci și spațiul alveolar. Ralurile pot fi semn de infecție pulmonară, de IC sau de IC asociată cu infecții pulmonare (care pot precipita insuficiența cardiacă). Infecțiile pulmonare repetate apar frecvent la copiii cu *shunt* S → D, la care irigația pulmonară crescută în urma *shunt*-ului larg duce la formarea lichidului de edem pulmonar, care împiedică activitatea fagocitară și e un bun mediu de cultură. Ralurile ce se aud în aceste cazuri sînt un exemplu de raluri cu patogenie mixtă (cardiacă și pulmonară).

4. *Dispneea la efort și dispneea paroxistică nocturnă* sînt mai frecvente la copilul mai mare, la care semnele de insuficiență VS sînt mai evidente. Dispneea paroxistică nocturnă (sau astmul cardiac) se explică prin agravarea congestiei pulmonare și edemului în timpul somnului în poziție culcată, combinată cu o relativă insensibilitate a centrului respirator în timpul somnului.

Edemul pulmonar e foarte rar la sugar; se manifestă prin raluri și ronhusuri și numai foarte rareori prin spută aerată, sanguinolentă.

Singurul efort pe care-l face sugarul este suptul (în afară de plîns); echivalentul dispneei la efort este fatigabilitatea la supt (alimentația se prelungește pe o perioadă foarte lungă de timp).

5. *Tusea.* O tuse cronică supărătoare (scurtă și frecventă) ce nu cedează la sedative poate fi prezentă la copil, în urma congestiei mucoasei bronșice. Diagnosticul trebuie făcut cu infecțiile pulmonare (cînd există febră și alte semne caracteristice).

M. 967

6. *Cianoza* (la început localizată peribucal și în paturile unghiale) se produce prin unul sau o combinație de mai multe mecanisme:

— *shunt* D→S;

— cauză centrală (oxigenare inadecvată a sîngelui în plămîn, prin congestie, edem alveolar, infecție sau ambele);

— în IC severă cînd timpul de circulație e prelungit (peste 6—12 secunde cît e normal la sugar și copil) și deci prin extracție excesivă a oxigenului din capilare de către țesuturi.

III **Semne de congestie venoasă sistemică** (insuficiență VD). Congestia venoasă sistemică se produce prin mai multe mecanisme: incapacitatea VD de a manipula în mod adecvat întoarcerea venoasă, creșterea volemiei și a tonusului venos (stimulare adrenergică).

1. *Hepatomegalia* este cel mai constant semn de congestie venoasă sistemică și unul din cele mai constante și precoce semne de IC. Explicațiile (ipotetice) ale acestui fenomen au fost expuse mai sus. Hepatomegalia apare și în asociație cu boli ce produc insuficiență VS (în acest caz insuficiența VD apare secundar insuficienței VS), dar sînt și boli care dau insuficiență izolată a VD (boala obstructivă a vaselor pulmonare și stenoza izolată a valvei pulmonare). Hepatomegalia poate însoți insuficiența valvei tricuspide, constricția pericardică și întoarcerea venoasă pulmonară anormală. Sensibilitatea ficatului (la palpare) și marginea inferioară rotundă pot fi evidențiate numai la copiii mai mari cu IC. Pulsațiile ficatului pot apărea în insuficiența inimii drepte și denotă incopetența valvei atrioventriculare drepte. Pulsații presistolice (ale ficatului) indică creșterea contracțiilor atriale, secundare fie perturbării umplerii VD, fie creșterii rezistenței la curentul sanguin prin gaura ovală. Determinarea precisă a pulsațiilor în raport cu zgomotele cordului este dificilă la sugar (se obține prin palparea ficatului simultan cu auscultația cordului).

La sugar, *icterul* poate apărea asociat cu congestia hepatică, reflectînd incapacitatea ficatului congestionat de a „mînui" bilirubina în mod corespunzător.

Pentru determinarea marginii ficatului se începe palparea de sub nivelul ombilicului și se palpează din ce în ce mai sus (palpare superficială). Fiind un semn de insuficiență VD, hepatomegalia poate fi absentă în IC stîngă izolată. Deci, absența hepatomegaliei nu exclude IC (ceea ce se întîmplă foarte rar și mai mult la copilul mare).

Se poate pune în evidență cu răbdare și oarecare experiență, refluxul hepatojugular. Tehnica la sugar este diferită. Se știe că țipetele pot antrena o turgescență a jugularelor (care însă dispare în timpul inspirației). De aceea se apasă pe ficat cu o presiune constantă: în mod normal jugularele devin turgescente în expirație (din cauza plînsului), în inspirație ele se turtesc. Dacă, însă, aplicînd o presiune constantă pe ficat, jugularele nu se mai turtesc în timpul inspirației, semnul are valoare de diagnostic.

— Testele hepatice sînt pozitive — excreția BSP e întîrziată, GOT e ușor crescută ca și bilirubină serică (hiperbilirubinemie mixtă prin scăderea eliberării de oxigen ficatului — hipoxie — în urma hipoperfuziei arteriale și hipertensiunii venoase).

— Glicemia e scăzută prin golirea rezervelor de glicogen din ficat (hipoperfuzie și congestie hepatică).

— Formarea de acid lactic din glucoză este crescută (din cauza hipoxiei hepatice).

— La copilul mai mare cu IC activitatea fizică face să scadă irigația hepatică, ceea ce, prin scăderea inactivării aldosteronului, duce la creșterea retenției de sodiu.

Dacă congestia hepatică e prelungită sau/și repetată, are loc o atrofie și necroză a celulelor hepatice în vecinătatea venei centrale hepatice, cu stimularea fibrozei excesive (ciroză cardiacă).

Cînd hipertensiunea venoasă sistemică e prelungită și severă, poate apărea și splenomegalia.

2. *Dilatarea venelor gîtului (jugularelor)*. Se admite că acest semn apare mai evident la copilul mai mare, în vreme ce la sugar este greu de apreciat (din cauza gîtului scurt și ușurinței cu care se destinde ficatul, în caz de congestie venoasă). Un semn echivalent la sugar este bombarea fontanelei anterioare, sau tensiunea anormală a acesteia (copilul fiind ținut în șezut). Acest semn poate fi greșit interpretat ca semn de atingere a SN (meningită, hidrocefalie). Un alt semn util la copiii mici este proeminența venelor de pe dosul mîinii (proeminență care dispare cînd copilului în poziție șezîndă i se ridică mîna la nivelul furculiței sternale).

3. *Edemele periferice* apar cînd tensiunea capilară crește peste nivelul normal și lichidul trece în spațiile tisulare. Rata dezvoltării edemelor depinde de raportul între mărimea presiunii capilare și rezistența țesuturilor la întindere. De aceea edemul palpebral (periorbitar) e mai frecvent la sugar decît edemele periferice (mai ales cînd e unilateral, și anume pe partea pe care copilul a dormit), în vreme ce ascita, hidrotoraxul și anasarca generalizată sînt rare și apar tardiv, în afară de copiii mai mari cu pericardită constrictivă sau cu funcție miocardică sever compromisă.

Apariția edemelor periferice, care lasă urme la apăsare este un semn de prognostic sever al IC. În acest sens, edemele periferice apar destul de frecvent la prematuri (la care prognosticul e sever, de obicei). Echivalentul edemelor la sugar este creșterea bruscă și neexplicată în greutate (200—300 g/zi).

Congestia venoasă sistemică mai condiționează și alte simptome: a) oligurie, proteinurie, densitate crescută a urinii, azotemie moderată sub 1 g/24 ore (semne de congestie venoasă renală); b) splenomegalie; c) anorexie, grețuri, vărsături (semne de congestie venoasă gastro-intestinală); d) tulburări ale senzoriului (prin scăderea fluxului sanguin cerebral), modificări patologice ale gazelor sanguine și ale electroliților serului, eventual hiperamoniemie prin metabolism hepatic tulburat datorită congestiei).

4. *Hidrotoraxul și ascita*. Revărsatul pleural rezultă din creșterea presiunii capilare pulmonare și transsudarea lichidului în cavitățile pleurale (mai ales în cavitatea dreaptă). Întrucît venele pleurale se drenează în sistemul venos sistemic și pulmonar, hidrotoraxul este de obicei observat la pacienții cu presiune mult crescută în ambele paturi venoase (sistemic și pulmonar).

Ascita este transsudarea lichidului în cavitatea peritoneală ca o consecință a creșterii presiunii în venele hepatice și venele ce drenează peritoneul. Ascita apare mai frecvent la pacienții cu valvulopatie tricuspidă și cu pericardită constrictivă.

3.9.6. EXAMENE PARACLINICE

1. *Examenul radiologic* cardiopulmonar: pune în evidență cardiomegalia globală, precum și (uneori) mărirea unor cavități izolate (AS, de exemplu). Mărirea AS poate comprima bronșia lobului inferior stîng, producînd atelectazia lobului inferior stîng, ce se vede prin silueta cardiacă.

Fluoroscopia nu oferă date suplimentare și prelungește examenul. E rareori necesară, de exemplu cînd un timus mare — pe o radiografie luată în expirație — dă o imagine care simulează mărirea umbrei cardiace sau în *shunt*-urile S → D mari, cînd hilul e mărit și pulsatil.

Se evită ingestia de bariu din cauza pericolului de aspirație (la sugar).

Congestia hilară arterială *(shunt* S→D) produce o opacitate hilară ce se confundă cu bronhopneumonia paravertebrală (imagini floconoase perihilare). Congestia hilară venoasă se manifestă sub forma unui desen vascular încețoșat difuz (lărgirea umbrelor hilare).

La copilul mai mare cu IC vascularizația pulmonară e proeminentă la vîrfuri reflectînd hipertensiunea venoasă pulmonară și redistribuția perfuziei sanguine pulmonare (din cauza edemului de la bază).

Lărgirea umbrei venei cavei superioare e o indicație pentru insuficiența VD și congestia venoasă sistemică.

Dacă intră în discuție un revărsat pericardic, se completează investigațiile cu echografie.

2. *ECG* este de mic ajutor în diagnosticul IC.

Modificări nespecifice care se întîlnesc în IC: unde T plate sau inversate și deprimarea segmentului ST — tulburări de repolarizare — în conducerile precordiale, ca și creșterea înălțimii undelor P (suprasolicitare atrială). Microvoltajul undelor electrice și anomalii ale undelor T (tulburări de repolarizare) se întîlnesc de asemenea frecvent în IC.

ECG poate fi utilă în: a) diagnosticul unor aritmii atriale sau ventriculare (care au putut precipita IC); b) monitorizarea tratamentului digitalic (semne de eficacitate, semne de intoxicație).

Se va face o înregistrare ECG înainte de începerea tratamentului digitalic care se va repeta cam la 2 ore după administrarea fiecărei doze de digoxină, pentru că după acest interval apare efectul maximal al digoxinei și e cel mai probabil că pot apărea și semnele de toxicitate.

3. *Echocardiografia* este o tehnică noninvazivă, utilă în aprecierea funcției miocardice ce permite măsurarea dimensiunilor VD și VS, rata de scurtare circumferențială a fibrelor, fracția de ejecție și intervalele de timp sistolice.

4. *Intervale de timp sistolice.* O altă tehnică noninvazivă pentru evaluarea funcției ventriculare în IC este determinarea intervalelor sistolice, prin înregistrarea simultană a ECG, fonocardiogramei și a carotidogramei (sau a altui puls arterial).

Sistola electromecanică e împărțită în: timpul ventricular stîng de ejecție și perioada de preejecție. La bolnavii cu anomalii ale contractilității miocardice (chiar înainte de apariția IC), timpul (perioada) de preejecție (PE) se prelungește și timpul (perioada) de ejecție a ventriculului stîng (PEVS) se scurtează. În acest fel raportul $\frac{PPE}{PEVS}$ crește. S-au măsurat aceste intervale sistolice după administrarea de digoxină: doze mici de digoxină (30 μg/Kg)

produc scurtarea perioadei de preejecție, în vreme ce doze mai mari (50 μg/Kg) nu modifică și mai mult acest interval. Intervalele sistolice la sugar și copilul mic (sănătoși și cu IC) sînt diferite de cele raportate la adulți. Sugarii cu DSV largi sau coarctație au timp prelungit de ejecție (față de alura cordului), în vreme ce perioada de preejecție e normală.

5. *Gazele sanguine și pH-ul, electroliții serici.* S-au observat anumite tipuri de alterări ale gazelor sanguine și pH-ului, asociate cu anumite stări hemodinamice însoțite de IC (Talner). *Hipoxia* poate fi respiratorie (prin tulburări de ventilație și difuziune a oxigenului) sau cardiogenă (prin scăderea debitului/minut). *Hipercapnia* se produce prin tulburări de ventilație și difuziune; cînd e moderată, excită centrul respirator; cînd e intensă și acută produce tulburări de conștiență și chiar paralizia centrului respirator; cînd e lentă, e mai bine tolerată, mai ales dacă mecanismele renale o pot compensa. *Acidemia* se produce prin hipoxie (acidoză metabolică) și prin hipercapnie (acidoză respiratorie). Acidemia are importante efecte negative: a) scade puterea de contracție a miocardului; b) crește iritabilitatea celulei cardiace, producînd tulburări de ritm; c) tulbură reglarea circulatorie efectuată de catecolamine.

Bolile cu supraîncărcare de volum, cu congestie venoasă pulmonară severă se caracterizează prin scăderea ușoară a PaO_2 (prin shunt D→S) intrapulmonar și anomalii de ventilație — perfuzie). Aceasta se însoțește de o acidemie respiratorie ușoară la copiii cu IC severă, care înseamnă că edemul alveolar pulmonar este prezent.

Copiii cu simptome mai ușoare de IC au mai degrabă alcaloză respiratorie, ce coincide cu edem interstițial pulmonar (nu alveolar).

Cînd obstrucția pulmonară venoasă este boala de bază, acidemia respiratorie este frecventă. PaO_2 arterial este mai mică decît în grupul cu supraîncărcare de volum, din cauza shuntului D→S obligatoriu.

La copiii cu perfuzie sistemică compromisă (obstrucție a cordului stîng) s-a găsit o acidoză metabolică, ca rezultat al acumulării de metaboliți acizi.

Cînd tensiunea oxigenului arterial e foarte scăzută (<30 mm Hg) se dezvoltă o acidemie metabolică, ca o consecință a creșterii metabolismului anaerob. În aceste condiții, fluxul sanguin sistemic e crescut, dar, în ciuda acestui fapt, cantitatea de oxigen cedată țesuturilor e insuficientă pentru a satisface nevoile tisulare.

Modificări în electroliții serici s-au observat la copiii cu IC. Hiponatremia (<120 mEq/l) reflectă o creștere a retenției de apă (față de sodiu) mai frecvent decît un bilanț negativ al sodiului. Hiponatremia s-a întîlnit și în cazurile de IC în care cantitatea totală de sodiu a corpului e crescută. Cînd s-au făcut încercări de încărcare cu apă, acești pacienți nu reușeau să excrete în mod normal surplusul de apă. S-a postulat o supraproducție sau o scădere a inactivării ADH — drept cauză a hiponatremiei.

Alte studii arată că resorbția exagerată a filtratului glomerular în tubul proximal renal poate explica tulburările metabolismului apei în IC.

Hipocloremia și creșterea bicarbonatului reprezintă răspunsuri compensatoare la acidemia respiratorie. Nivelurile de K pot fi crescute, ca un rezultat al eliberării cationului intracelular, în legătură cu perfuzia tisulară scăzută.

Hipoxia tisulară din IC duce la o creștere a nivelului acidului lactic.

6. *Anomalii hematologice.* O scădere în concentrație Hb și a numărului de hematii, indicînd o anemie severă, poate iniția modificări circulatorii:

— fie prin depleție bruscă a volumului sanguin (colaps)

— fie, printr-un mod mai puțin brusc, scăzînd capacitatea de transport a O_2 și producînd hipoxie tisulară (IC).

Anemia de mai lungă durată e caracterizată prin debit cardiac crescut și rezistență periferică scăzută. O anemie poate accentua anomaliile circulatorii asociate unei IC. În perioada de nou-născut, o transfuzie placentară, sau de la un geamăn la altul produce supraîncărcare de volum și IC. În aceste situații, Hb și hematocritul sînt crescute. Creșterea numărului de leucocite — din IC — nu înseamnă neapărat infecție, iar la copiii cu miocardită se poate întîlni o leucopenie.

7. *VSH* la copilul cu RAA și IC este un subiect controversat. Spagnuolo și Feinstein susțin că un bolnav cu RAA și IC care are o VSH normală s-a decompensat pe baza unei anomalii structurale (ex. insuficiență mitrală severă). Dacă VSH este însă crescută, e prezent un proces inflamator activ.

8. *Modificări urinare.* Bolnavul cu IC poate avea albuminurie, densitate urinară crescută, hematurie microscopică. Debitul urinar poate fi scăzut în prezența IC severe și creșterea debitului urinar poate fi utilizată ca semn de funcție miocardică ameliorată și ca răspuns favorabil la tratament.

9. *Glicemia și calcemia.* S-a raportat hipoglicemie severă ca o complicație a IC la sugarii cu defect congenital de cord. După administrarea de glucoză a survenit ameliorarea stării clinice. Prin biopsie hepatică s-a dovedit scăderea depozitelor hepatice de glicogen. Determinarea glicemiei trebuie făcută la orice sugar cu IC, întrucît tratamentul hipoglicemiei poate aduce o ameliorare clinică considerabilă.

Calcemia poate fi și ea scăzută, ca la copiii din mame diabetice. Funcția cardiacă se ameliorează dramatic după corectarea hipocalcemiei.

10. *Studiile hemodinamice* — puține la număr — au arătat date interesante în IC la sugar. Creșterea presiunii în AD apare doar ca eveniment terminal (spre deosebire de adulți) — probabil prin distensibilitatea crescută a compartimentului venos la sugari, ce permite modificări de volum fără modificare de presiune (complianță crescută). La copiii cu IC trebuie luate în seamă și efectele presiunilor intratoracice asupra dinamicii atriale: deci, trebuie determinate presiunile atriale efective (presiunea atrială minus presiunea intratoracică) mai degrabă decît cele absolute.

În afara acestor date, cateterismul cardiac mai arată în IC:

— saturație scăzută în oxigen în vena cavă superioară (diferență mare arteriovenoasă), cu 2 excepții: fistulă arteriovenoasă cerebrală și întoarcerea venoasă totală anormală;

— presiunea crescută la sfîrșitul diastolei în VD și VS;

— debit cardiac scăzut;

— fracție de ejecție scăzută (exprimată prin fracția volum-bătaie/volum la sfîrșitul diastolei).

3.9.7. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

1. La sugar, diagnosticul diferențial al unei insuficiențe respiratorii produsă de IC este foarte dificil, uneori, cu insuficiența respiratorie produsă de o boală respiratorie.

Există multe dificultăți în recunoașterea IC la sugar (deosebirea de o boală pulmonară e dificilă):

— suflurile unei cardiopatii congenitale pot să nu fie prezente inițial;

— respirația poate fi zgomotoasă (raluri, *wheezing)* interferînd cu auscultația adecvată a inimii;

— detecția ralurilor nu e foarte utilă (ralurile pot fi prezente și în boli pulmonare și în boli cardiace, de exemplu insuficiența VS);

— hepatosplenomegalia poate fi simulată prin coborîrea ficatului și splinei la pacienți cu boală obstructivă bronhopulmonară (distincția se face prin determinarea diametrului prehepatic);

— cianoza din bolile pulmonare sau cardiace poate fi ușoară sau moderată. Cianoza severă arată de obicei o boală cardiacă. Administrarea oxigenului pentru a observa ameliorarea saturației în oxigen, ca și utilizarea concomitentă a presiunii pozitive în căile aeriene, poate ajuta la diferențierea între o boală pulmonară și o boală cardiacă, mai ales dacă există și o atelectazie care produce scăderea tensiunii oxigenului arterial (ameliorarea sau dispariția cianozei pledează pentru o boală pulmonară; cantitativ, creșterea tensiunii oxigenului arterial cu mai mult de 25—50 mm Hg pledează pentru o cauză pulmonară a hipoxemiei).

Sugarii cu leziuni pulmonare severe sau cu o vasoconstricție a patului vascular pulmonar cu *shunt* prin orificiul oval sau canalul arterial pot să nu prezinte o ameliorare a culorii după administrarea de oxigen iar o scădere a cianozei se poate nota în prezența unui *shunt* larg S→D cu insuficiență asociată a arterei pulmonare.

Întrebuințarea presiunii pozitive continue în căile respiratorii duce la creșterea nivelului de oxigenare dacă atelectazia e un factor major responsabil în scăderea tensiunii oxigenului arterial. Dacă e vorba, însă, de o boală cardiacă cu *shunt* fix D→S, PaO_2 scade în timpul acestei manevre.

— Dificultatea deosebirii unei boli cardiace de una pulmonară sporește și prin aceea că nu întotdeuana leziunile cardiace se însoțesc de cardiomegalie.

— Alteori o boală pulmonară sau a căilor respiratorii se pot asocia cu una cardiacă, complicînd și mai mult diagnosticul diferențial:

— sugarii cu boală cardiacă primară pot prezenta infecții pulmonare supraadăugate;

— o boală pulmonară obstructivă asociată cu o scădere în PaO_2 arterial și cu creșterea PCO_2 poate induce depresia performanței miocardice;

— obstrucția cronică a căilor respiratorii (cu creșterea pCO_2 și scăderea pH-ului) poate duce la cardiomegalie și la un tablou radiologic compatibil cu edemul pulmonar (laringomalacie, traheomalacie, hipertrofie de vegetații și amigdale); semnele dispar cînd e înlăturată obstrucția respiratorie.

Alte probleme diagnostice apar prin următoarele situații:

2. Sugar cu cianoză, cord mic, irigație pulmonară scăzută (ex. tetralogia Fallot), cu atacuri de dispnee paroxistică. Mecanismul acestor crize anoxice este creșterea brutală, trecătoare, a *shunt*-ului D→S sau creșterea

nevoii de oxigen a țesuturilor (febră, exercițiu). Crizele cedează în poziție genupectorală și uneori la morfină (0,5—1 mg la 5 kg greutate).

3. Sugar cu *shunt* S→ D, ce are tahipnee, tahicardie și mărirea cordului, ca răspuns la circulația anormală. E greu de spus cînd începe IC; răspunsul la digitalizare și hepatomegalia ar putea da unele indicații.

4. Sugar cu boală pulmonară obstructivă, care are tahipnee sau chiar semne de insuficiență respiratorie, tahicardie, ficatul este coborît prin emfizemul pulmonar. Semne distinctive: marginea inferioară a ficatului e ascuțită (nu rotundă) și nu există cardiomegalie, diametrul prehepatic nu e mărit. Diagnosticul acestei situații cu IC e dificil, pentru că boala pulmonară poate coexista cu o IC (o infecție pulmonară poate precipita IC la un copil cu o boală de cord și invers, o IC poate favoriza infecția pulmonară). Existența unei boli cardiace, asociată cu o revărsare excesivă de catecolamine (mîini reci și umede) poate ajuta la tranșarea diagnosticului. În unele cazuri, poate fi necesar un tratament digitalic de probă.

La nou-născut, diagnosticul diferențial al IC cuprinde o altă listă de boli (sindrom de detresă respiratorie idiopatică, fistulă traheoesofagiană, hernie diafragmatică, hipoglicemie, boli renale, septicemie, boli ale SNC (traumatism, hemoragie, infecție) policitemie neonatală, persistența circulației fetale.

3.9.8. TRATAMENT

Principiile fiziologice în terapia IC. Dacă ne gîndim la funcția mecanică a cordului, trebuie să avem în vedere să ajustăm principalii săi patru factori determinanți:

Frecvența cardiacă — trebuie adusă aproximativ la 150/minut la sugar (în funcție de presarcină), cu ajutorul medicației digitalice (efect antiadrenergic), a medicației antiaritmice sau — *in extremis* — a metodelor electrice (electroșoc).

Presarcina. Întrucît în stare patologică, presiunea de umplere poate fi ori scăzută, ori crescută (de obicei), este important să se „optimizeze" curba de umplere (volumul telediastolic) spre situația cea mai favorabilă pe curba lui Starling.

Pentru a obține o performanță ventriculară optimă, în caz de presiune de umplere mult crescută — aceasta va fi scăzută cu ajutorul diureticelor și a medicației veno-dilatatoare; se va reduce astfel congestia venoasă, dilatația cardiacă (și corespunzător legii Laplace), se va reduce și consumul miocardic de oxigen.

Postsarcina poate fi reprezentată ca o presiune din aortă sau ca tensiunea peretelui ventricular (care e legat de presiunea ventriculară prin relația Laplace).

Modificările postsarcinei pot influența performanța cardiacă la o presarcină dată: de ex. dacă postsarcina e brusc crescută, va urma o scădere abruptă a volumului bătaie; și invers, dacă postsarcina e redusă, crește consecutiv volumul-bătaie.

Asupra postsarcinei se acționează în IC prin medicamente ce scad rezistența periferică ca nitroprusidul, regitina sau nitroglicerina.

Se speră o acțiune binefăcătoare de la aceste droguri (ce reduc postsarcina) în infarctul miocardic cu reacție hipertensivă, în IC asociată cu o

regurgitare mitrală severă (în ultimul caz, reducerea postsarcinei scade fracția ce regurgitează și crește debitul cardiac).

O scădere a postsarcinei are dezavantajul de a scădea presiunea de umplere diastolică, care e presiunea de perfuzie a coronarelor.

Starea contractilă este capacitatea cordului de a-și modifica forța contractilă la o anumită presarcină și la o anumită postsarcină, ca răspuns la factori ca: stimularea intrinsecă de catecolamine, catecolaminele circulante, digitala, noradrenalina, isoproterenolul ș.a.m.d.

De importanță egală cu medicația inotrop pozitivă pentru starea contractilă este corectarea unor factori ca hipoxia (limitînd tahicardia și dilatația cordului), aritmiile, acidoza și o hipovolemie relativă.

S-a dovedit, însă, că există un plafon al contractilității: dacă el e atins prin întrebuințarea unui agent inotrop, plafonul nu poate fi depășit, chiar dacă adăugăm un alt agent inotrop puternic.

Examenul clinic repetat va consemna următoarele date (pentru a evalua răspunsul la tratament): alura ventriculară, frecvența și ritmul respirator, amploarea pulsului, greutatea, dimensiunile ficatului, distensia venelor gîtului, starea pulmonului, gradul edemelor periferice, prezența sau absența cianozei, diureza, TA.

1. Cînd cauza IC este o *anomalie structurală* a cordului, ea se poate corecta numai chirurgical. Operația se amînă pînă IC e controlată. Dacă medicul suspectează o IC la un copil cu MCC, gesturile eficace sînt următoarele:
   — administrarea a 1/2 din doza de digitalizare (digoxină);
   — administrarea de oxigen;
   — administrarea de morfină (în caz de agitație);
   — dacă sînt bănuieli de infecție bacteriană, administrarea de antibiotice;
   — apoi, copilul e trimis la spital.

2. Ocazional, pot exista *cauze nestructurale* de IC ce pot fi tratate:
   — masă eritrocitară (în anemiile severe);
   — sîngerare (în caz de hipervolemie excesivă);
   — IC în miocardita acută reumatismală răspunde la terapia cu glucocorticoizi;
   — conversia medicamentoasă a aritmiilor cardiace;
   — reducerea TA cu medicamente antihipertensive;
   — adenectomia la pacienții cu hipertrofie adenoidiană și amigdaliană;
   — tratarea tulburărilor metabolice care, la nou-născut dau IC (administrare de calciu, glucoză, magneziu).

3. În cele mai multe cazuri, însă, e folosită *terapia simptomatică:* pentru a crește aprovizionarea țesuturilor cu oxigen; pentru a scădea consumul tisular de oxigen; pentru a corecta anomaliile metabolice; pentru a îndepărta excesul de sare și apă (și pentru a ameliora, astfel, funcția miocardică).

a) Aprovizionarea cu oxigen poate fi într-o măsură crescută prin oxigenoterapie (administrare de oxigen umidificat), chiar dacă nu există cianoză (cort de oxigen cu concentrație de O_2 de 50% și umiditate 80%).

Singura situație cînd se evită oxigenul sau se administrează cu precauție este la nou-născut, la care fluxul sanguin sistemic depinde de un

canal arterial deschis (ca în atrezia aortică, coarctația de aortă), întrucît oxigenul poate duce la constricția canalului arterial.

b) Consumul de oxigen poate fi redus în mai multe feluri:

— prin tratamentul infecției (dacă este necesar);

— prin reducerea temperaturii înalte; copiii trebuie ținuți cu temperatură a pielii abdominale de 36—37°C;

— prin poziție confortabilă pentru reducerea efortului respirator (poziție semișezîndă Fowler);

— prin sedarea cu sulfat de morfină 0,1 mg/kg i.m. (mai ales dacă există edem pulmonar).

În cazul administrării morfinei, vom urmări ventilația și vom fi pregătiți pentru ventilație asistată (la nevoie).

c) Corectarea anomaliilor metabolice.

Mulți copii cu IC au tulburări metabolice:

— hipoglicemie, prin aport redus și glicoliză crescută prin metabolism tisular anaerob; se corectează prin perfuzii lente de glucoză (deci, hipoglicemia poate fi nu numai cauză ci și complicație a IC);

— calciul și magneziul pot fi scăzute chiar dacă IC e datorată altor cauze; se corectează prin administrarea lor în perfuzie i.v.;

— lactacidemia, produsă prin metabolism anaerobiotic, se corectează prin administrare de bicarbonat (cu grijă, din cauza pericolului încărcării cu sodiu) sau THAM;

d) Controlul ingestiei de sare, apă și calorii:

— dacă copilul e în stare gravă, se oprește alimentația pe gură, pînă la ameliorarea IC. La sugari se golește stomacul prin tub nasogastric pentru a preveni regurgitația și aspirația (stomacul e adesea aton și dilatat);

— dacă starea nu e gravă sau a fost și s-a ameliorat, se dă o dietă ușoară cu puțin sodiu (dar nu are gust !);

— rația de lichide se restrînge inițial la 750 ml/m²/zi sau 65 ml/kg/zi și se crește cantitatea pe măsură ce starea se ameliorează. La copiii cu IC cronică și hiponatremie de diluție se reduce aportul de lichide. Electroliții în perfuzie pot fi în următoarele cantități: Na = 1—4 mEq/kg/24 ore, K = = 3 mEq/kg/24 ore.

— Se administrează diuretice pentru a elimina sarea și apa în exces și a preveni reacumularea lor.

Reducerea perfuziei renale (prin scăderea debitului cardiac) reprezintă pentru rinichi un semnal pentru a conserva sarea. Diureticele ocupă un rol important în tratamentul elementului congestiv al IC, dar nu trebuie uitat că scopul principal al terapiei este ameliorarea performanței miocardice.

Dintre diuretice, numai cîteva grupe ocupă un loc în tratamentul IC.

A. *Tiazidele* (cloruretice) — Sediul acțiunii lor este tubul proximal, ca și segmentul cortical al tubului distal. Rezultatul lor e excreția nu numai de Na (și apă) ci și de clor, potasiu și alți ioni.

Efectul kaliuretic are dezavantaje în cazul IC.

Tiazidele nu cresc eliminarea de apă liberă, uneori chiar reduc eliminarea ei; aceasta duce uneori la excreția unei urine hipertone, ceea ce poate duce uneori la hiponatremie de diluție. Scad excreția de acid uric (hiperuricemie) și au efect hiperglicemiant.

B. *Acidul etacrinic și furosemidul* au un efect cantitativ mai mare decît tiazidele. Interferează cu mecanismele de diluție în tubii distali (în segmentul cortical—unde după unele păreri anihilează efectul *maculei densa*—vezi tratamentul colapsului) și în plus blochează resorbția sodiului în ramura ascendentă a ansei Henle. Încetinesc așadar procesul de concentrare a urinei, ca și funcția de diluție. Întrebuințarea lor majoră este în tratamentul IC. Nu pot produce o urină diluată.

Furosemidul *per oral* se absoarbe în proporție de 60%; acțiunea apare după 30', este maximă după 2 ore și dispare în 2—4 ore. În administrarea intravenoasă, efectul începe după 10' și efectul maxim este după 30—60'.

Efecte secundare: pierdere de potasiu (cu hipokaliemie), scăderea volumului sanguin prin diureză, urmată de colaps; cînd în administrarea intravenoasă atinge concentrații mari, există risc de ototoxicitate.

Doza de atac în situațiile grave = 2 mg/kg i.m. sau i.v., ce se poate repeta de mai multe ori în primele 24 h. În tratamentul cronic, 2 mg/kg/24 ore *per os*, de 1—3 ori pe săptămînă.

C. *Antagoniștii aldosteronului (aldactona)* promovează reținția potasiului (precauție: depistarea unei eventuale hiperkaliemii, înainte de începerea tratamentului) și eliminarea Na. Spironolactona e cel mai frecvent utilizată. Aceste diuretice acționează prin competiție asupra receptorilor din tubul renal distal, unde au loc schimburile între Na și K catalizate de aldosteron. Aceste diuretice corectează pierderea de K produsă de tiazide și acidul etacrinic și furosemid. *Per os* se absoarbe în proporție de 60%; acțiunea începe din prima zi, dar efectul maxim e după 5—7 zile (după oprirea terapiei, efectul mai ține 24—72 ore).

Spironolactona are și o acțiune inotrop (+) slabă [prin analogie de structură cu aldosteronul, care are și el acțiune inotrop (+) slabă]. În caz de utilizare prelungită ca terapie unică dă hiperkaliemie. În caz de utilizare prelungită în asociere cu furosemidul dă hiponatremie.

Spironolactona inhibă unul din mecanismele prin care se elimină digoxina pe cale renală (secreția tubulară renală activă) crescînd astfel nivelul ei seric.

Redăm mai jos dozele terapeutice:

Agenții diuretici (după Talner N.S., modificat). În terapia prelungită se recomandă administrarea intermitentă, pentru a preveni complicațiile electrolitice.

— *Agenți natriuretici puternici* (se întrebuințează rar)

1. Acid etacrinic(*)	i.v	— 1 mg/kg/doză
	oral	— 2—3 mg/kg/zi
2. Furosemid	i.v	— 1 mg/kg/doză
	oral	— 2—3 mg/kg/zi

— *Tiazide*

1. Chlorotiazida	oral 20—40 mg/kg/zi
2. Hidroclorotiazida	oral 2—5 mg/kg/zi

— *Antagoniști ai aldosteronului*

1. Spironolactona	oral 1—2 mg/kg/zi

(alții încep cu 4—5 mg/kg/zi și din a 5—a zi — dacă s-a obținut diureza — se reduce la 2—4 mg/kg/zi).

(*) Se întrebuințează rar.

• *Hidroclorotiazidele* se întrebuințează în terapia de lungă durată. Furosemidul i.v. are acțiune foarte rapidă, indicată în cazurile foarte severe.

Diureticele din grupa A tind să scadă K, care trebuie controlat în mod periodic și suplimentat, dacă este nevoie.

Pentru a permite reumplerea depozitelor de K se dau o zi da, una nu (sau 4—5 zile în șir, apoi 2—3 zile pauză).

• *Spironolactona și triamterenul* tind să ducă la retenția de K.

— Pentru a evita (sau minimaliza) hipopotasemia se dă un diuretic din grupa A plus unul din grupa B (preferabil în administrare intermitentă).

Furosemidul se dă cu grijă la nou-născuți, mai ales asociat cu Kanamicină (fiecare din ele este ototoxic).

— În cazurile în care edemele sînt rezistente la orice tratament, ultima resursă terapeutică e dializa peritoneală.

Probleme întîlnite în terapia diuretică. Diureticele produc modificări în concentrația electroliților și echilibrului acidobazic.

a) *Hiponatremia de diluție* în IC severă reflectă de obicei retenția unor cantități mai mari de apă decît de sodiu (hipersecreție de hormon antidiuretic) și nu depleția salină prin terapia diuretică.

La adulți hiponatremia dă somnolență pînă la comă și convulsii — (la copii mai rar). Tratamentul constă în restricția ingestiei de apă și, în orice caz, nu în soluții saline hipertone (care agravează congestiile venoasă, pulmonară și sistemică). Cînd funcția miocardului se ameliorează, echilibrul hidrosalin revine la normal.

b) *Hipokaliemia* este un alt efect al diureticelor mercuriale (rar întrebuințate) și benzotiadiazinice.

c) *Hiperkaliemia* apare la cei ce primesc diuretice ce inhibă excreția potasiului (mercuriale, spironolactona) sau la cei ce nu răspund la diuretice.

d) *Tulburări în concentrația ionilor de H.* Alcaloza hipocloremică poate fi întîlnită la copii mai mari după întrebuințarea diureticelor mercuriale și a acidului etacrinic și furosemidului, care inhibă resorbția de NaCl. Rinichiul are tendința să compenseze pierderile de Na, ceea ce duce la o pierdere netă de clor mai mare decît de Na. Deficitul de anioni (hipocloremia) e reparat prin creșterea concentrației de bicarbonat (alcaloză hipocloremică).

e) *Depleția acută de Na* duce la letargie, somnolență, uneori scăderea presiunii sanguine. E mai frecvent întîlnită după terapia diuretică viguroasă la adult. Poate fi evitată prin terapie mai puțin viguroasă și administrată intermitent.

D. *Ameliorarea performanței miocardice — glicozizi digitalici* (GD). Pentru creșterea contractilității miocardice dispunem de: glicozizi digitalici; alți agenți inotropi (isoproterenol, dopamină); glucagon; calciu.

GD reprezintă drogul de elecție pentru tratamentul IC la sugari și copii. Withering a utilizat digitala în 1785, în anasarcă; abia Wenckebach în 1910 precizează indicația de elecție a tratamentului (adică IC).

a) *Bazele celulare* ale acțiunii GD au fost elucidate abia în ultima vreme. Baza acțiunii GD pare a sta în controlul fluxurilor ionice care însoțesc și mediază contracția cardiacă.

GD ar avea efecte inhibitorii asupra pompării active de sodiu: digitala inhibă ATP-aza membranei celulare (sarcolemei) care reprezintă mecanismul

activ pentru scoaterea sodiului din celulă. Această enzimă pare a fi receptorul pentru glicozizii cardioactivi. În acest fel sodiul se acumulează pe suprafața internă a membranei celulare. Această acumulare va permite influxul în zona miofilamentelor a ionilor de calciu (sodiul și calciul pătrund împreună în celulă) la fiecare depolarizare electrică a membranei celulare.

GD ar mobiliza și calciul din depozitele intracelulare („sistemul în T"). Contracția actomiozinei este proporțională cu cantitatea de ioni de calciu eliberați în celula miocardică, în zona miofilamentelor.

De curînd mecanismul inhibării ATP-azei membranei celulare a fost pus la îndoială ca mecanism fundamental al acțiunii GD; studiile au arătat că dihidroouabaina crește contractilitatea, dar nu inhibă enzima (Soyka).

Consecutiv inhibiției pompării sodiului din celulă, au loc mișcări ale ionilor de potasiu. Pe măsură ce sodiul se acumulează în celulă, potasiul părăsește celula pentru menținerea unei stări izo-osmotice. Potasiul se pierde treptat prin urină și astfel are loc o sărăcire a organismului în potasiu. Acest fapt are importanță în legătură cu efectele toxice ale digitalei, cu producerea de extrasistole care nu țin de fenomenele electromecanice ale inotropiei, ci de depleția depozitelor intracelulare de potasiu. Scăderea potasiului la suprafața externă a fibrei cardiace crește sensibilitatea la glicozizi. Același efect îl au și medicamentele kaliuretice foarte active (ca acidul etacrinic sau furosemidal).

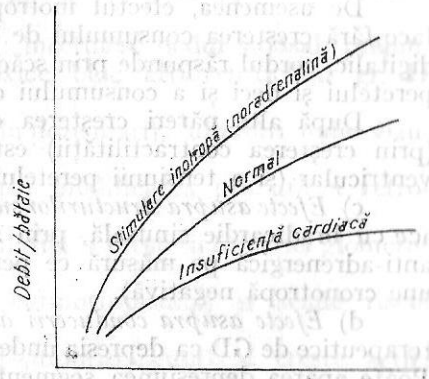


Fig. 3.228. — Curbele schematice ale funcției ventriculare (Frank-Starling) în caz de cord normal, insuficiență cardiacă și stimulare inotropă. Efectul major al medicației inotrope este deplasarea spre o curbă mai eficientă a performanței ventriculare.

b) *Efectele hemodinamice.* Principalul efect este creșterea forței contracției ventriculare (efect inotrop pozitiv) (deplasarea în sus a curbei de contracție — vezi fig. 3.228). Toate celelalte efecte cardiovasculare sînt considerate secundare acestuia. Prin ameliorarea contractilității, ventriculul se golește mai bine în sistolă (crește fracția de ejecție) și camerele cordului se umplu la o presiune mai mică. Aceasta are mai multe efecte: creșterea debitului cardiac, scăderea cardiomegaliei, reducerea presiunii venoase și rărirea alurii cardiace (efect cronotrop negativ).

S-a dovedit că digitala crește forța de contracție și a cordului sănătos, sugerînd că aceste droguri pot exercita un efect protector asupra funcției miocardice, cînd e anticipată o sarcină neobișnuită sau eventualitatea unei depresiuni a funcției miocardului (ca în chirurgia cardiacă). Această acțiune asupra cordului sănătos e folosită în IC produse exclusiv prin creșterea presarcinei (*shunt*-uri S → D). În cazul miocardului sănătos, deși efectul asupra contractilității este pozitiv, debitul cardiac nu crește, din cauza unui efect vasoconstrictor direct al digitalei (care crește rezistența vaselor periferice).

În IC efectele digitalei asupra circulației periferice sînt secundare ameliorării funcției miocardice. O dată cu o contracție cardiacă mai eficientă

crește debitul cardiac și scade în mod reflex tonusul adrenergic (scade rezistența vasculară periferică și crește capacitanța venoasă) (= efect anti-adrenergic). Medicamentele digitalice scad astfel presarcina și postsarcina. Aceasta subliniază proprietatea unică a glicozizilor cardiaci ca agenți inotropi, care în insuficiența cardiacă cresc contractilitatea miocardică, fără să producă simultan efecte antagoniste, ca vasoconstricția sau tahicardia.

De asemenea, efectul inotrop pozitiv asupra cordului insuficient se face fără creșterea consumului de oxigen de către miocard (sub tratamentul digitalic, cordul răspunde prin scăderea volumului și prin reducerea tensiunii peretelui și deci și a consumului de oxigen).

După alte păreri creșterea consumului de oxigen de către miocard (prin creșterea contractilității) este contrabalansată de scăderea volumului ventricular (și a tensiunii peretelui ventricular).

c) *Efecte asupra structurilor supraventriculare:* scăderea frecvenței cardiace cu bradicardie sinusală, prin stimulare vagală, dar și prin acțiune directă anti-adrenergică pe măsură ce performanța miocardică e ameliorată (acțiune cronotropă negativă).

d) *Efecte asupra conducerii atrio-ventriculare.* Efectele ECG ale dozelor terapeutice de GD ca depresia undei T sînt manifestări de repolarizare alterată. Poate apărea depresiunea segmentului S—T, în vreme ce prelungirea intervalului P—R apare la doze mai mari de GD. Supradozajul poate produce extrasistole, aritmii atriale cu bloc și fibrilație ventriculară.

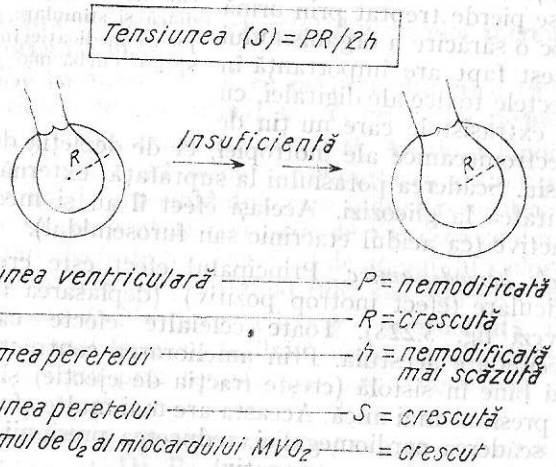


Fig. 3.229. — Legătura dintre dimensiunile cordului, tensiunea peretelui și consumul de O_2 al miocardului. În insuficiența cardiacă volumul la sfîrșitul diastolei (legat de rază) este crescut chiar cînd grosimea peretelui, și presiunea internă rămîn nemodificate, tensiunea peretelui este crescută în concordanță cu legea Laplace. În consecință, consumul de O_2 al miocardului este crescut (Swan, H.J.C., Parmley W.).

Cele mai multe efecte (depresoare) ale digitalei asupra conducerii nodului A—V — apar numai cînd sînt atinse doze toxice. Perioada refractară a nodului A—V și a fasciculului His sînt prelungite (acțiune dromotropă negativă), în vreme ce faza refractară a atriilor și ventriculilor e scurtată.

Ultimul efect poate explica excitabilitatea crescută (efect batmotrop pozitiv) la dozele mai mari. Această acțiune dromotropă negativă este căutată în tratamentul de urgență al TPSV, pentru că duce la rărirea frecvenței ventriculare chiar dacă nu reduce tulburarea de ritm supraventriculară.

Efectele farmacodinamice ale GD pot fi sintetizate astfel:

— efecte directe (influențarea transportului de ioni prin membrana celulară) urmat de inotropie pozitivă;

— efecte indirecte (influență vagală: încetinesc nodul sinusal, prelungesc conducerea A—V; în caz de doze toxice, bloc atrioventricular gr. II sau III);

— efecte centrale nervoase (numai în doze mari), tulburări audio-vizuale, vărsături;

— acțiune diuretică — la început prin modificarea primară a retroabsorbției tubulare;

— apoi, ca urmare a ameliorării circulației și creșterii filtrației glomerulare.

Efectul vagal scade iritabilitatea (batmotropismul) și scade riscul de extrasistole.

Efectul direct crește iritabilitatea (batmotropismul) și crește astfel riscul de extrasistole.

Aceste efecte contrare se manifestă doar în atrii (doar atriile sînt influențate de vag) nu și în ventriculi: așa se explică de ce în intoxicația digitalică se manifestă numai efectele directe ale GD (apar extrasistolele ventriculare).

Danielopolu rezuma astfel acțiunile digitalei: efect inotrop (+) (contractilitate), batmotrop (+) (excitabilitate), tonotrop (+) (tonus), cronotrop (—) (frecvență cardiacă), dromotrop (—) (conducerea excitației).

e) *Metabolismul, distribuția și excreția GD* au fost studiate cu preparate marcate cu izotopi. Nivelele serice după administrare de digoxină tritiată (Digoxin — H^3) la pacienții cu IC scad după 3 curbe exponențiale:

— prima curbă corespunde distribuției drogului în sînge;

— a doua curbă corespunde răspîndirii drogului în țesuturi;

— a treia corespunde metabolismului și excreției.

Digoxina tritiată, cînd e dată *per oral*, e absorbită în proporție de 70—80%, nivelul maxim e atins între 30—60 minute după ingestie. Administrarea instramusculară dă concentrații serice intermediare (între calea intravenoasă și cea orală).

Excreția renală a digoxinei e mai rapidă în comparație cu digitoxina (fenomenul este în legătură cu descompunerea ei în metaboliți polari care sînt rapid excretați). 60% din digitoxina marcată (C^{14}) se elimină în urină, ca o combinație a drogului cu metaboliți variați. 17% din digitoxină se pierde în fecale.

A fost studiat efectul chirurgiei pe cord deschis asupra distribuției și excreției digitalei. În unele investigații, concentrația digitalei radioactive în miocard a fost găsită nealterată, în altele a fost scăzută (o parte din glicozizi au fost găsiți în aparatul de circulație extracorporeală).

f) *Preparate și dozaj.* Indiferent de preparat, principiile tratamentului sînt aceleași. E bine ca medicul să cunoască 1—2 preparate, care să poată fi administrate oral și parenteral.

Se recomandă mare atenție la punerea virgulei la numărul de ml din preparatul respectiv care conține doza calculată (cînd se calculează doza la

fiecare pacient). Este bine să facem calculele în scris, clar și, dacă este posibil, este bine ca ele să mai fie controlate și de o altă persoană. Soluțiile orale au concentrații diferite față de cele parenterale (ale aceluiași preparat).

Cînd se întrebuințează digoxin în soluție, se vor întrebuința picătoare calibrate. Preparatul se va păstra închis etanș, pentru a evita evaporarea lichidului și concentrarea substanței active. Preparatele de digitală se vor păstra sub cheie (pentru a evita intoxicația accidentală). Părinții vor fi instruiți asupra semnelor de supradozaj, cînd trebuie să consulte medicul. Indiferent de preparatul utilizat, este necesară o mare grijă la variațiile individuale ale răspunsului terapeutic, iar doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul pacientului. Această variație individuală se poate exemplifica în bolile inflamatorii ale miocardului sau starea după operația pe cord, în care sensibilitatea la glicozoizii digitalei este crescută. Sensibilitatea crescută a prematurului și nou-născutului sînt cunoscute.

Digoxina este preparatul cel mai larg întrebuințat la sugar și copil, pe cale orală și parenterală. Absorbția e variabilă din tractul gastro-intestinal (65—75%) și doza parenterală este 75% din doza orală. Avantajele digoxinei la copii: excreție rapidă ce permite ajustarea dozei după nevoile individuale. Rapiditatea excreției (semi-viața în ser este de 1 —1,5 zile) poate fi și un dezavantaj pentru că, dacă medicația e oprită, efectul său dispare rapid și semnele de IC pot să reapară.

Cînd bolnavul e digitalizat, concentrația digoxinei în ser este doar de 1% din cantitatea totală de digoxină ce se află în depozitele corpului. Din acest motiv, digoxina nu poate fi înlăturată prin dializă. Fracția majoră a glicozizilor e legată direct de diferite țesuturi, inclusiv cord (în care concentrația e de 30 ori mai mare decît în plasmă pentru digoxină — și de 7 ori mai mare decît în plasmă — în cazul digitoxinei). Semi-viața digoxinei în ser este de 1—1,5 zile. Efectul maxim e obținut în 4 ore și excreția are loc în 48—72 ore).

Digoxina are structură polară și e slab legată de proteinele plasmei (serum-albumine) în proporție de 25% față de proporția de 97% valabilă în cazul digitoxinei, produce concentrații tisulare foarte ridicate în raport cu nivelul plasmatic, este filtrată în glomeruli și 85% din ea se excretă în urină, în formă neschimbată.

Dacă funcția renală e normală, 1/3 din totalul depozitelor corporale se elimină zilnic (doza de întreținere înlocuiește zilnic aceste pierderi). În insuficiența renală, semi-viața digoxinei e prelungită; în loc să elimine 1/3 din depozitele de digoxină ale corpului, pacientul anuric elimină 1/7 din ele. În consecință, va necesita 1/2 sau mai puțin din dozele uzuale de întreținere.

Digoxina se găsește în *fiole* injectabile de 2 ml, ce conțin 0,5 mg (500 micrograme), în *comprimate* ce conțin 0,25 mg și în *soluție hidroalcoolică* glicerinată conținînd 0,5 mg/ml sau 50 picături (10 micrograme pe picătură).

Beta-metil digoxina (Lanitop) are o resorbție superioară pe cale per orală (90%), grație grupei metil.

Unii preferă *digitoxina* (Engle). Este un preparat cu acțiune mai lungă (semi-viața în ser este de 5 zile) ce poate fi administrat oral și parenteral. Absorbția este completă din tractul gastro-intestinal, încît doza orală este egală cu doza parenterală. Sînt unele temeri privitoare la toxicitatea prelungită a preparatului din cauza ratei lente de eliminare (care deocamdată nu s-a confirmat). Digitoxina nu are structură polară și este aproape în totalitate (97%) legată de albuminele plasmei, ceea ce limitează filtrarea glomerulară și excreția ei prin rinichi.

Digitoxina este metabolizată în proporție de 90% de ficat, ceea ce o face proprie (teoretic) pentru utilizarea în alterarea funcției renale (insuficiență renală). Totuși, digoxina e preferată digitoxinei nu numai în insuficiența hepatică, ci și în insuficiența renală, în doze reduse, cum se va vedea mai jos (A.P. Fishman).

Efectul optim e după 4—8 ore și excreția e lentă (10—14 zile). Un alt avantaj al digitoxinei este că necesită o singură doză pe zi, cu care se obțin niveluri serice constante.

Pentru doze vezi tabelul 3.53 (după Gasul). Întrucît în ultima vreme se recomandă calculul dozei în μg pe kg, redăm un asemenea tabel după Talner (tabelul 3.54).

Din tabele se observă că sugarul tolerează doze mai mari decît adultul (cu excepția nou-născutului și a prematurului, se pare).

Pentru IC severă se întrebuințează calea intravenoasă, în vreme ce, pentru IC mai puțin severă medicația se poate administra per oral.

Preparatele comerciale diferite, cu același conținut în GD, pot avea o rată de resorbție diferită. De aceea, nu ne vom despărți de preparatele verificate de noi în practică.

Soluțiile se resorb mai bine decît tabletele și în plus pot fi mai ușor manipulate la sugar și copilul mic.

Practica digitalizării este compusă din: faza preliminară de „încărcare", care are scopul de a se atinge nivelul terapeutic, urmată de faza de întreținere în care dozele mențin un echilibru între aport și eliminare.

Doza totală de digitalizare (DTD) sau doza de saturare, sau doza de atac, sau doza de digitalizare inițială, este doza care, după experiență, asigură un efect terapeutic maxim în privința inotropiei (compensarea cordului insuficient) fără efecte toxice. DTD este o doză teoretică și deci aproximativă, dar evită supra- sau subdozări grosolane. DTD se împarte în mai multe administrări, care se dau la intervale mai mici sau mai mari (4—6—8 ore), în funcție de gravitatea bolii. Dacă 1/2 din DTD se dă inițial, următoarea doză de 1/4 se dă peste 8 ore (sau chiar după 4—6 ore la cei foarte gravi). E foarte neprobabil că toxicitatea va apărea după prima 1/2 din DTD. De asemenea, dacă răspunsul la terapie a fost necorespunzător, va fi timp să dăm doza în plus de digoxină, pentru că mai mult de 150% din DTD e rareori necesară.

Digitalizarea inițială cu digoxină (administrarea fazei de atac, a DTD) la sugar poate fi:

— foarte rapidă: administrarea DTD o dată, intravenos;

— rapidă (18 ore);

— lentă (peste 3 zile);

— schema de rutină: 1/4 din DTD la fiecare 6 ore, de 4 ori (deci 24 ore).

Înainte de a administra dozele următoare la intervalele menționate (4—6—8 ore) ne vom asigura că semnele de IC nu au dispărut și că sugarul nu are semne de toxicitate digitalică.

Examenul clinic (se urmărește scăderea tahipneei, a tahicardiei, a hepatomegaliei, a greutății corporale) și cele 3 conduceri standard ale ECG

Tabelul 3.53

Dozaj și caractere farmacologice ale unor preparate digitalice (Gasul)

Preparat	Modul de administrare	Doză totală de digitalizare (DTD) mg/kg	Doză zilnică de întreținere (în raport cu DTD)	Începutul acțiunii	Efect maxim	Durata efectului	Durata maximă a toxicității
Digitoxin	oral intramuscular intravenos	0—2 ani = 0,04—0,06 mg/kg peste 2 ani = 0,02—0,04 mg/kg Prematuri și n.n. la termen = 0,015—0,03mg/kg	1/10 din DTD	oral = 2—4 ore i. venos= 1/2—2 ore	oral = 8—24 ore i. venos = 4—12 ore	14—21 zile	2—3 săptămîni
Digoxin	oral intravenos intramuscular	oral 0—2 ani= 0,06—0,08mg/kg, peste 2 ani = 0,04—0,06mg/kg Parenteral= 3/4 din dozele de mai sus	1/4 din DTD	oral = 1—2 ore i. venos= 5' — 30'	oral = 4—8 ore i. venos = = 2—5 ore	4—7 zile	Nu mai mult de 2 zile
Cedilanid	intravenos intramuscular	Ca și digitoxina	Se va întrebuința alt glicozid per oral	5'—30'	1—2 ore	1—3 zile	Nu mai mult de 24 ore

sînt de obicei suficiente (deși uneori avem nevoie de conduceri precordiale). Se alege bucata de înregistrare cu cele mai bune unde, de obicei conducerea II.

Dacă, după ce am dat toată DTD recomandată în cărți, copilul nu a ieșit din IC și nu are semne de toxicitate digitalică, se administrează cîte

Tabelul 3.54

Protocol de digitalizare (după Talner)

Preparat	Vîrsta	Parenteral	Oral	Doza de întreținere
	Prematur N.N. la termen 2 săpt. — 2 ani	30—35 μg/kg 40 μg/kg 40—50 μg/kg	40 μg/kg 30—50 μg/kg 50—70 μg/kg (după unii 60—80 μg/kg)	1/4—1/3 din DTD, 10—15 μg/kg/24 ore împărțită în 2 prize egale dimineața și seara
	Sub 2 săptămîni sau peste 2 ani	40 μg/kg	40—60 μg/kg (după unii 30—50 μg/kg)	
	La copii mai mari DTD nu va depăși 2 mg.			

0,01 mg/kg la 12 ore pînă obținem compensare sau apar semne de toxicitate.

În acest mod, DTD poate fi crescută treptat, pînă la 0,07 mg/kg, în cazuri cu totul excepționale, pînă la 0,1 mg digoxină pe kgcorp (dozele cele mai mari sînt tolerate în TPSV de obicei). Bineînțeles însă că doza cea mai mică eficace e cea mai bună. După 12 ore de cînd am obținut compensarea copilului (de la ultima doză de digitalizare inițială), se continuă cu doza de întreținere, care este cantitatea de digoxină inactivată (eliminată) zilnic. Spre deosebire de DTD care este variabilă, doza de întreținere e fixă în raport cu DTD: în cazul digoxinei ea reprezintă 1/3—1/4 din DTD și se administrează în 2 prize egale pe zi, tot parenteral. După ce copilul s-a ameliorat și poate ingera normal, doza de întreținere se dă *per os*. Pentru că absorbția digoxinei din intestin este 65—75%, doza se va crește cu 1/3. În mod similar, cînd un copil primește o doză *peroral* de digoxină și pentru rațiuni variate trebuie trecut la administrarea parenterală, doza se va reduce cu 1/3.

În insuficiența renală, DTD de digoxină trebuie scăzută la 3/4 din doza uzuală. La nevoie, se vor doza nivelurile serice de digoxină. În caz de insuficiență renală, dozele de întreținere se vor reduce prin multiplicarea cu un coeficient, cu atît mai sever, cu cît insuficiența renală e mai gravă. După D. Side, iată acești coeficienți:

— 0,6 (cînd azotemia este între 0,5 g—1 g/l);
— 0,3 (cînd azotemia este între 1—1,5 g/l);
— 0,15 (cînd azotemia este între 1,5—2 g/l).

Digoxina nu poate fi înlăturată prin dializa peritoneală sau hemodializă, încît pacienții cu dializă (renală sau peritoneală) pentru insuficiență renală, necesită cam 14% (1/7) din DTD ca doză zilnică de întreținere.

Digitoxina se poate întrebuința în același fel ca digoxina, dar în doze care sînt exact 50% din dozele de digoxină. Din cauză că e complet absorbită de intestin, doza orală și cea parenterală sînt egale.

DTD poate fi calculată nu numai pe kg greutate corporală, ci și pe suprafața corporală.

Astfel DTD este de:

— 1,2 mg/m² suprafață corporală, pentru sugari peste 6 kg și copii mai mari. Cu acest calcul, doza de saturare la un copil de 8—9 ani revine la 0,044 mg/kg;

— 0,06 mg/kg pentru sugari de 6 kg sau mai puțin. (După cum se vede la vîrste mici se folosește calculul pe kilogramcorp.) Aceasta revine la un sugar de 3 kg la 0,9 mg/m² suprafață corporală.

Oricum ar fi calculate, dozele prezintă variații individuale. Astfel, o doză calculată pe kg sau pe m² suprafață corporală poate fi cu 1/3 mai mare sau mai mică decît cea necesară. De aici decurge nevoia urmăririi electrocardiografice a răspunsului la tratament.

La prematuri, se recomandă mare prudență. Fie se începe cu doze zilnice de întreținere de 0,005—0,010 mg/kg (5—10 μg/kg) plus diuretice plus restrîngere de lichide, fie se dă o doză totală de digitalizare (DTD) de 0,03—0,035 mg/kg (30—35 μg/kg) urmate de o doză zilnică de întreținere de 0,005—0,010 mg/kg (5—10 μg/kg), ca doză zilnică de întreținere.

Uneori în prezența unor semne precoce de IC (mai ușor de recunoscut la copilul mare) se poate administra de la început numai doza de întreținere (zilnic), în acest fel digitalizarea totală se obține în 4—5 zile.

Dacă literatura privitoare la dozele inițiale de GD este voluminoasă, literatura privitoare la continuarea și oprirea medicației este mai săracă.

Se consideră că tratamentul digitalic al IC la sugar este bine să fie menținut pînă cînd copilul trece de vîrsta de 1 an. După 1 an poate surveni o ameliorare spontană, posibil legată de modificarea caracterelor patului vascular pulmonar. Întreruperea tratamentului digitalic este bine să se facă sub control strict (de preferință în spital).

În unele boli (fibroelastoză endocardică, miocardită) este indicată continuarea tratamentului digitalic cel puțin 2 ani de la debutul simptomelor și întreruperea tratamentului se va face numai dacă indicele cardiotoracic este sub 55%, copilul e asimptomatic și nu mai sînt modificări ale undei T în derivațiile precordiale. În acest interval de timp copilul crește și doza de întreținere de digitală trebuie crescută în mod corespunzător (altfel apar semne de decompensare).

Sugarii ce au avut un atac de TPSV în primele 3 luni de viață și care nu au nici o boală de cord subiacentă e bine să primească digitală cel puțin 1 an (Talner).

g) *Toxicitate.* Întrucît există o diferență mică între doza terapeutică optimă și doza toxică, întrebuințarea digitalei necesită supravegherea atentă (examen clinic, ECG, controlul electroliților serici) și — cînd e posibil — monitorizarea concentrațiilor serice de digitală (metode radioimunologice).

Nivelurile serice terapeutice de digoxin sînt mai mari la sugari (2,8 ± ± 1,9 ng/ml) față de copiii mari și adulți (1,3 ± 0,4 ng/ml).

Nivelurile serice obținute cu scheme similare sînt mai mari cînd digoxina e întrebuințată intramuscular (față de administrarea *per os*).

Experiența ne-a arătat că administrarea intramusculară dă niveluri foarte variabile: în funcție de masa musculară prezentă, de perfuzia ei sanguină care e slabă în stările grave (cînd perfuzia se ameliorează, o doză prea mare poate pătrunde în sînge) și de administrarea concomitentă sau precedentă a altor droguri, de exemplu a antibioticelor, în masa musculară.

De aceea noi nu folosim în Clinică decît 2 moduri de administrare (intravenoasă în cazurile severe, și în general la sugari, sau peroral, la copilul mai mare, sau în cazuri ce nu impun maximă urgență).

Nivelurile toxice de digoxină la sugari variază între 4—5 ng/ml și la copiii mari sînt în jur de 3 ng/ml (1 nanogram = 10^{-9} grame). Valorile eficace sînt de 3 ng/ml la nou-născut și 2 ng/ml, la copilul mare.

Stabilirea concentrațiilor serice de digitală este foarte utilă, în special în situațiile în care există boli renale asociate, sau cînd nu obținem efectul cu dozele uzuale.

Studiul concentrațiilor de digitoxină a arătat de asemenea că sugarii tolerează o concentrație serică mai mare de digitoxină decît adulții. De asemenea există o margine mai largă între nivelurile toxice (71 ± 2 ng/ml) și nivelurile terapeutice (30 ng/ml) la sugari.

Marginea între pragul terapeutic și pragul toxic poate fi îngustată (indiferent de preparat) de mulți factori de care trebuie să ținem seama în tratament: variații individuale în sensibilitatea la digitală, creșterea sensibilității la digitală o dată cu creșterea vîrstei și prezența sau absența unei boli inflamatorii miocardice. De asemenea bolile hepatice și renale interferează cu răspîndirea normală a drogului. Depleția potasiului intracelular (consecutivă administrării prelungite de diuretice) crește predispoziția la toxicitatea digitalei și nu este în mod necesar reflectată de nivelul seric. Dacă, însă, nivelul seric este sub 3,5 mEq/litru, pierderile de potasiu sînt evidente.

Sugarii la termen necesită o doză mai mare de glicozizi digitalici/kg corp și tolerează niveluri serice mai mari de GD decît copiii mai mari și adulții. Cauzele nu sînt clare, dar ele pot fi corelate cu legarea GD de receptorii celulelor musculare și cu eliminarea mai rapidă a lor din sînge la aceste vîrste.

Semnele de toxicitate digitalică sînt nespecifice și rare la copil (slăbiciune, apatie, greață, vărsături și uneori agravarea IC; la sugari, uneori diaree). Vărsăturile pot fi și semne de iritație gastrică prin congestie sau înghițire de mucus. O singură vărsătură nu e indicație de oprire a medicației. După mai multe vărsături se va evalua situația.

Digitala produce și modificări ECG: scurtarea intervalului QT, deprimarea segmentului S—T și turtirea sau inversarea undei T. Acestea nu sînt semne de intoxicație (ocazional chiar pot lipsi în intoxicația manifestă). Ele sînt semne de eficacitate digitalică (ca și ușoara prelungire a intervalului P—R).

Supradozarea digitalică produce un spectru larg de tulburări ale ritmului cardiac.

Semnele de supradozare: deprimare marcată a segmentului ST, prelungirea moderată a intervalului P—R, rare extrasistole ventriculare (în prezența acestor semne, digitala poate fi continuată, dar într-o doză mai mică și cu foarte mare grijă).

Semnele de toxicitate digitalică în prezența cărora drogul trebuie oprit: interval P—R mult prelungit, bloc de gr. II sau III, extrasistole frecvente) bigeminism, trigeminism, tahicardie paroxistică, *flutter*, fibrilație.

Indicații ale tratamentului digitalic. Digitalicele sînt indicate de îndată ce IC e confirmată, adică mecanismele compensatoare sînt depășite, există dilatație cardiacă, semne de congestie și hiperactivitate adrenergică.

Cele două indicații majore sînt IC prin tulburări de ritm și IC prin creșterea presarcinei.

— TPSV

— Insuficiență cardiacă (în insuficiență cardiacă din glomerulonefrite se recomandă prudență în digitalizare)

— Fibroelastoză endocardică

— Miocarditele (virale, reumatismale).

La sugarii cu cord mare și plămîni hipervascularizați (*shunt* S → D) nu se poate da digitală în absența semnelor de IC (risc mare de decompensare în caz de infecții bronhopulmonare).

Contraindicații: bloc A—V congenital; totuși dacă e asociat cu o cardiopatie congenitală și cu IC ce nu se reduce la diuretice se indică digitalicele;

— tulburări de ritm ventricular sau supraventricular posibil în legătură cu o supradozare digitalică (prin insuficiență cardiacă sau eroare de posologie);

— tetralogia Fallot, în care medicamentele digitalice pot agrava „spasmul infundibular";

— tamponada cardiacă;

— stenoza subaortică hipertrofică idiopatică (în miocardopatia obstructivă, medicația digitalică agravează hipercontractilitatea preexistentă și crește obstacolul la ejecția V.S).

— *Orice lipsă de indicație e considerată o contraindicație.*

Precauții. Să ne asigurăm că copilul nu a primit digitalice (sau dacă a primit, ce a primit, cînd și cum — *per os* sau intravenos). Dacă un copil a fost tratat recent cu digoxină este mai sigur să continuăm cu doza de întreținere pe care la nevoie o putem crește cu grijă.

— Prematurii și nou-născuții ar necesita doze mai mici.

— Nu se administrează calciu la sugarul digitalizat (sînt probleme la sugarul cu hipocalcemie și insuficiență cardiacă; în asemenea cazuri calciul se dă în perfuzie i.v. lentă, se adaugă digoxina cu prudență și se face tratament cu vitamina D, dacă hipocalcemia e prin carență vitaminică).

Riscurile tratamentului digitalic sînt de așa natură încît indicațiile trebuie cîntărite cu grijă. Dar, dacă indicația a fost pusă, trebuie ca tratamentul să fie eficace și nu trebuie reduse dozele sub pretextul de a nu avea nici un risc.

Nu trebuie să folosim minidigitalizarea (D. Sidi).

Tratamentul toxicității digoxinei are multe etape:

1. *Oprirea promptă a drogului.*

2. *Probă de sînge* pentru determinarea nivelului seric al digoxinei, K și Mg;

3. *Punerea pacientului la un monitor și obținerea unei ECG complete;*

4. *Dacă toxicitatea nu e severă și K seric e normal, se așteaptă pînă se excretă digoxina.* Toxicitatea dispare în 12—24 ore.

5. *Dacă nivelul seric de K e scăzut sau este normal,* dar toxicitatea digitalică e severă, *administrăm K intravenos,* cu condiția ca funcția renală să fie normală și să nu existe bloc A—V de gr. II sau III, ce ar putea fi agravat

sau prelungit prin administrarea de K. Diluăm K sub 80 mEq/l și îl administrăm încet, nu mai mult de 0,3 mEq/kg/oră.

6. Dacă există bloc A—V, tahicardie sau excitabilitate ventriculară crescută, *dăm phenitoin* (Dilantin) 1—2 mg/kg intravenos în 2 minute; se poate repeta la 5—15 minute pînă ce tulburarea dispare sau pînă ce s-au dat 10 asemenea doze. Controlăm TA la fiecare doză și oprim sau încetinim administrarea dacă există hipotensiune.

7. *Propranolol* 0,05—0,20 mg/kg intravenos se poate da în caz de tahicardie sau extrasistole ventriculare. Nu se dă la astmatici sau dacă există bloc A—V.

Poate agrava IC (se va da cu mare grijă).

8. Dacă este un ritm ventricular lent, din cauza bradicardiei sinusale sau a unui bloc A—V, se dă atropină (0,01 mg/kg i.v. sau subcutan).

Dacă bradicardia persistă, se inseră un *pace-maker* ventricular (transvenos sau, dacă aceasta nu e posibil, transtoracic).

9. *Cardioversia* electrică (electroversie, defibrilație) poate fi necesară în caz de extrasistole ventriculare multiple (risc de fibrilație ventriculară).

10. *Anticorpi antidigitală purificați* (folosiți în tehnica dozării radioimunologice a digoxinei) nu au intrat deocamdată în practica curentă. Cînd au fost întrebuințați, s-a dovedit că nu precipită IC; receptorii miocardici pentru digoxină nu sînt blocați și o nouă intoxicație survine dacă adăugăm digoxina. Aceasta arată că digoxina se leagă de receptorii miocardici și de anticorpi simultan.

Toxicitatea severă e rară la copil. E cunoscută la adult, mai ales cînd ingestia de digoxină a avut loc în scop de suicid. S-a stabilit astfel că evoluția fatală a intoxicației ține mai mult de gradul hiperkaliemiei, ce însoțește intoxicația, decît de concentrațiile ridicate ale digoxinei în ser.

E. *Alți agenți inotropi (catecolamine naturale sau sintetice).* Agoniștii beta-receptorilor, *isoproterenolul* sau *dopamina,* au fost utilizați la sugarii cu IC asociată cu scăderea perfuziei sistemice (ca în coarctație, boală endomiocardică sau în sindromul de scădere a debitului cardiac observat după chirurgia cardiacă, sau în caz de hipotensiune — vezi colapsul cardiogen). Întrebuințarea lor e indicată în caz de urgență.

Cea mai mare experiență există cu isoproterenolul (catecolamină sintetică) care ameliorează perfuzia tisulară prin efectele sale inotrope (+), deși acțiunea sa cronotropă (produce tahicardie) și producerea de aritmii au limitat întrebuințarea ei. Isoproterenolul produce și o vasodilatație periferică scăzînd rezistența vasculară periferică, cu creșterea perfuziei cutanate și a mușchilor scheletici. Crește consumul de oxigen al miocardului.

Orciprenalina (Alupent) (o altă catecolamină sintetică) se dă în doză de 5 μg/m²/minut (în perfuzie). Fiola de 2 ml de alupent are 0,5 mg.

Nu se acceptă ca în timpul tratamentului alura cordului să crească cu mai mult de 30%.

Dacă alura cordului crește mai mult și există indicație clinică, se încearcă o combinație cu glucagonul.

Orciprenalina se injectează intravenos în 2 feluri:

— intermitent: 0,5 μg/m², de 3—4 ori pe zi, eventual în combinație cu digoxina și furosemid;

— continuu: 0,1 μg/kg/minut (1 fiolă 500 μg în 500 ml glucoză 5%; fiecare ml din soluție are 1 μg).

Dopamina, o catecolamină naturală, care e precursorul noradrenalinei, este întrebuințată de asemenea ca agent inotropic. Se pare că nu produce modificări marcate cronotrope, în timp ce crește perfuzia regională (splanhnică și renală). Nu e eficientă în caz de hipotensiune. Dopamina reduce ischemia renală și prin aceasta corectează tulburările hidroelectrolitice legate de hipoirigația renală în IC (retenția de Na).

Dozele sînt redate în tabelul 3.50, pag. 868. Aceste medicamente se administrează intravenos cu o pompă de perfuzie (acțiunea lor clinică fiind foarte scurtă, de 2 minute) monitorizînd PVC și presiunea din capilarele pulmonare — presiunea de înfundare *(wedge pressure)*, presiunea arterială, ECG și debitul urinar. Atenție mare trebuie acordată evitării excesivei încărcări cu lichide și producerii stărilor hiperosmolare. Hipersosmolaritatea se poate produce prin întrebuințarea nejudicioasă a bicarbonatului de sodiu, pentru corectarea acidemiei ce însoțește scăderea perfuziei sistemice.

În fine, unii recomandă perfuzia de adrenalină (0,1—1 μg/kg/minut) doză în care crește debitul cardiac și TA, fără tahicardie excesivă.

O catecolamină sintetică nouă (Dobutamina) are efecte selective agoniste $beta_1$ (contractilitate miocardică).

Agenți inotropici (Talner). Doza:

Isoproterenol — 0,05—0,5 μg/kg/minut. Doza uzuală: 0,1μg/kg/minut în soluție de glucoză (5—10%)

Dopamina —5—10 μg/kg/minut pînă la 50 μg/kg/minut în soluție de glucoză 5%.

Fiecare din aceste catecolamine se administrează pe o linie de perfuzie intravenoasă separată din 2 motive: pentru ca perfuzia să nu fie oprită, cînd vrem să administrăm alt drog intravenos sau să luăm o priză de sînge; o injecție intravenoasă dată pe același tub poate împinge în venă o doză mare de catecolamine, ceea de poate produce o fibrilație ventriculară.

Dacă nu se poate insera în venă decît o singură linie, atît pentru catecolamine, cît și pentru alte droguri, tubulatura trebuie curățată (spălată) de catecolamine, înainte de a perfuza celelalte substanțe.

Aceasta se realizează dacă aspirăm lichid din tub pînă ce intră o cantitate mică de sînge în seringă (pe care-l aruncăm) și apoi administrăm prin tub ceea ce dorim.

F. *Glucagonul* este un hormon polipeptidic produs de celulele alfa ale pancreasului și are o acțiune inotrop (+) mai slabă, dar care se adaugă aceleia a catecolaminelor. Se administrează parenteral, efectul său apare după 2—3' și ține 30' (efectul maxim se obține după 10—15'). Deși este un hormon hiperglicemiant, în IC nu produce hiperglicemie (!) ci produce hiperkaliemie. Nu dă tulburări de ritm. Poate da greață și vărsături. Doza e de 3—5 mg/m². În cazuri grave se administrează în perfuzie, în doze de 0,075—0,15 mg/m²/minut în soluție 5% de glucoză. Doza cea mai mare e aceea suportată fără vărsături. Durata cea mai mare de tratament (înregistrată la adulți) a fost de 13 zile.

G. *Medicație vasodilatatoare.* Teoretic, vasodilatatoarele influențează favorabil componenții care reglează ejecția cardiacă:

— *Reducerea presarcinei ventriculare* stîngi se obține cu *vasodilatatoare venoase* ce permit stocarea sîngelui în marea circulație (creșterea capacitanței venoase, urmată de un veritabil efect „diuretic intern", cu scăderea volumului sanguin și a presiunilor de umplere ventriculară). Aceștia sînt derivați nitrați (de ex. nitroprusiat).

— *Reducerea postsarcinei ventriculare stîngi* se obține cu *vasodilatatoarele arteriale*, ce duc la scăderea rezistențelor arteriale sistemice, cu facilitarea ejecției ventriculare și o reducere a volumului telesistolic. Această acțiune este eficace cînd rezistențele sistemice sînt foarte crescute și cînd scăderea lor permite o ameliorare a debitului cardiac, fără scăderea presiunii arteriale și deci, a perfuziei miocardice. În plus, scăzînd dilatația cardiacă, ele pot ameliora refluxul atrioventricular.

Principalii vasodilatatori periferici sînt: dihidralazina (hipopresol, nepresol) și prazosinul (Minipress).

— *Efecte inotrope.* Vasodilatatoarele sînt agenți inotrop pozitivi, fie în mod direct (dihidralazina), fie indirect, prin stimularea baroreceptorilor și ameliorarea circulației coronare.

— *Efecte asupra frecvenței cardiace.* Vasodilatatoarele au efect tahicardizant, de cele mai multe ori.

În condiții de reanimare, mai ales postchirurgicală, utilizarea drogurilor vasodilatatoare sub supraveghere circulatorie strictă poate aduce servicii importante. De exemplu phentolamina (Regitina), nitroprusiatul de sodiu sau droguri cu efecte cardiace importante, la care se asociază un efect vascular ca isoprenalina (Isuprel) și dopamina (vezi colapsul).

Vasodilatatoarele se indică la cei ce nu răspund la terapia convențională. Sînt relativ puțin utilizate în pediatrie: în hipertensiune arterială sau miocardopatie (primitivă sau nu) insuficient ameliorată de digitalice. Se speră un efect bun (deocamdată verificat experimental) în *shunt*-urile S → D: scăderea travaliului cardiac scăzînd *shunt*-ul (dacă acțiunea lor vasodilatatoare se va dovedi a fi mai puternică asupra patului capilar sistemic decît asupra patului capilar pulmonar).

Perfuzia intravenoasă cu nitroprusiat (1—10 μcg/kg/minut) se întrebuințează în cazurile severe de hipertensiune arterială. În timpul tratamentului se va monitoriza presiunea sistemică, presiunea diastolică, în artera pulmonară, PVC, debitul cardiac și nivelul sanguin de thiocianat. Uneori, nitroprusiatul se întrebuințează în același timp cu adrenalina.

IC rezistentă la tratament pune următoarele probleme: — reactivarea RAA, endocardita infecțioasă supraadăugată, infecție pulmonară, HTA; — tulburări electrolitice (hipokaliemie, alcaloza hipocloremică sau hiponatremia); — aritmie (fibrilație atrială cu răspuns ventricular rapid); — hipoxemie arterială, anemie, hipovolemie (diuretice în doză mare); — digitalizare inadecvată sau toxicitate digitalică; — embolie pulmonară.

H. *Alte măsuri.* a) Poziția semișezîndă ușurează mișcările diafragmului, ameliorează funcția pulmonară și scade munca respiratorie.

E important ca membrele inferioare să fie menținute decliv (se adună sînge în membrele inferioare și scade întoarcerea venoasă la cord).

b) *Administrare de oxigen* umidificat (oxigenul e trecut printr-un nebulizator) pentru a fluidifica secrețiile. Oxigenul nu se va da pe cateter nazal sau pe o mască facială, pentru că acestea nu sînt suportate de copil.

Oxigenul crește pO_2 sistemic (depășind blocul alveolocapilar al edemului pulmonar) și diminuă hipoxemia din IC. Creșterea pO_2 în aerul respi-

rat duce la dizolvarea crescută de oxigen în ser; într-o atmosferă pură de oxigen se pot dizolva 2 vol.% de oxigen în ser, ceea ce acoperă 1/3 din nevoile de oxigen ale copilului.

Oxigenoterapia nu se recomandă în MCC în care irigația pulmonară e diminuată, ca în tetrada Fallot (e inutil). Concentrația oxigenului în incubator va fi 30—40% și umiditatea 40—50%.

c) *Temperatura* trebuie menținută în zona de neutralitate (la care metabolismul oxidativ e normal). Temperatura prea mare dă stază calorică, pentru că în IC nu pot fi inițiate mecanismele normale de reglare termică: creșterea irigației, urmată de creșterea respirației.

Temperatura prea mică duce la creșterea metabolismului bazal pentru a produce căldură.

d) *Repausul* la sugar constă în administrarea alimentației prin gavaj (suptul reprezintă un efort). Repausul la pat, la copiii mai mari, se va ajusta în funcție de reacția copilului la boală. Repausul nu se poate obține uneori decît prin sedare.

e) *Dieta* la început este lichidă (glucoză 10%) la copilul sever bolnav, pentru a evita aspirația alimentelor (uneori orice administrare per orală trebuie suprimată, copilul primind lichide în perfuzie intravenoasă).

Cînd se ameliorează, se va da o dietă săracă în sare și în proteine, care este însă greu acceptată, pentru că nu are gust. La sugar se indică lapte fără sodiu.

Restricția de Na la copilul mai mare se va face în funcție de reacția copilului. Dacă copilul refuză să mănînce fără sare, trebuie făcute unele concesii (mîncarea trebuie să fie gustoasă).

f) *Steroizii* asociați cu digitalice și diuretice au scăzut mortalitatea prin mio-pericardită reumatismală și miocardită virală.

g) *Ventilația mecanică* prin intubație endotraheală cu un aparat cu presiune pozitivă, cu volumul controlat *(volume controlled)*; e util și adaosul presiunii pozitive la sfîrșitul expirației (de ex. în MCC cu *shunt*-uri mari S→D).

h) *Antibiotice.* E greu uneori de exclus prezența unei infecții la sugarii sau copiii mici cu IC, cu atît mai mult cu cît infecția poate precipita o decompensare cardiacă. Se fac recoltări bacteriologice (nasofaringiene, hemoculturi) la sugarii cu IC și se dau antibiotice în prezența infecției dovedite.

i) *Sedarea* se face cu fenobarbital 6 mg/kg/24 ore și contribuie la obținerea repausului.

În edemul pulmonar (insuficiență VS) se poate da sulfat de morfină subcutan (0,05 mg/kg). Morfina crește capacitatea patului vascular total de depozitare a sîngelui (crește depozitarea sîngelui în venele periferice) și scade întoarcerea venoasă.

f) *Corecția acidozei* cu bicarbonat se face dacă pH-ul a scăzut sub 7,1. Nu se corectează decît 1/4—1/2 din acidoză într-o perioadă de 6—8 ore din cauza pericolului de hipernatremie și edeme. În plus, acidul lactic din ser se poate metaboliza rapid, îndată ce funcția cardiacă se ameliorează la digitală. În tamponarea oarbă (fără determinarea de pH) se dau 2—3 mEq de bicarbonat/kg (la o administrare).

k) *Alura ventriculară* optimă e de 100—140/minut. Cum IC la sugar și copil se însoțește în imensa majoritate a cazurilor de tahicardie, glicozizii digitalici sînt cei mai indicați, pentru acțiunea lor crono-dromotropă negativă. Glicozizii digitalici nu se dau în IC cu ritm lent (sub 100/minut). Aceste cazuri — foarte rare la copil — reprezintă singura indicație a strofantinei în pediatrie, în doză de 0,01 mg/kg (sau 10 gama/kg — fiola avînd 250 gama).

l) *Tratament anticoagulant* în caz de tulburări de ritm ce se complică cu o embolie (ex. fibrilația atrială). Se întrebuințează heparina intravenos.

m) *Tratamentul anemiei* asociate. Hematocritul optimal pentru sugarul necianotic cu IC este 40—45%. Anemia severă cronică produce cardiomegalie și IC. Apare de ex. în anemii hipocrome prelungite și severe, cînd Hb e sub 5 g la 100 ml sînge. Ajunsă la acest grad, anemia trebuie corectată prin perfuzie foarte lentă (pentru evitarea creșterii bruște a volumului sanguin) cu sînge sau mai bine masă eritrocitară, după ce în prealabil s-au administrat digitalice și diuretice. Rutzky a sugerat regula lui 3—4—5, privitor la cantitățile de sînge de administrat în aceste cazuri. Aceasta, în românește, revine la regula lui 6—8—10. Această modificare are loc întrucît măsura de referință a lui Rutzky este *pound*-ul (= 453 g).

— La un copil care are Hb 3 g% — corecția anemiei se face cu o cantitate de 3 ml sînge/*pound* (deci, 6 ml/kg);

— la un copil care are Hb 4g% — corecția anemiei se face cu o cantitate de 4 ml sînge/*pound* (deci 8 ml/kg);

— la un copil care are Hb 5 g% — corecția anemiei se face cu 5 ml sînge/*pound* (deci, 10 ml/kg).

Ideea este evitarea corectării prea entuziaste a anemiei (evitarea creșterii volemiei). Ideal ar fi exsanguino-transfuzia cu înlocuirea aceleiași mase sanguine anemice cu o masă sanguină cu conținut normal de Hb.

Dacă se face masă eritrocitară: cu 6 ml/kg crește conținutul Hb cu 2—2,5 g%; cu 10 ml/kg crește conținutul Hb cu 3—4 g%.

Chiar în absența semnelor de insuficiență cardiacă, digitalizarea în anemii este indicată dacă cordul e moderat sau mult mărit.

O altă situație o constituie anemia mascată în caz de MCC cianogenă. Policitemia din maladiile congenitale cianogene condiționează un mare consum de fier.

Deși Hb este în jur de 100% (de ex.), hematiile sînt sărace în fier (în exemplul luat, la policitemia existentă Hb ar trebui să fie — să spunem — 120%).

Tratamentul cu fier în aceste cazuri duce la creșterea Hb (crește cianoza!) și aceasta duce la rîndul său la scăderea numărului de eritrocite și are loc în consecință scăderea vîscozității sîngelui și o aprovizionare mai bună cu oxigen (ameliorarea insuficienței cardiace). Uneori crizele hipoxice pot înceta după tratamentul marțial.

n) *Măsuri de urgență* la sugarul cu IC cu stare de obnubilație:

— administrarea de bicarbonat de Na (2—5 mEq/kg, pentru că presupunem că are acidoză);

— isoproterenolul (în doză de 0,2 μg/kg/minut) cu pompă de perfuzie. E util în bradicardie și are un efect inotrop pozitiv;

— ventilație artificială cu aparat cu volum limitat, din cauză că are complianță pulmonară crescută;

— respirație cu presiune pozitivă în edemul pulmonar pentru a crește presiunea alveolară peste presiunea capilarelor pulmonare.

o) *Dializa peritoneală:*

A. *Cu soluție hipertonă pentru rezolvarea rapidă a retenției de lichide.* Indicații: în edemul pulmonar acut ce amenință viața (și cînd diureticele sînt ineficace); în IC cu hiponatremie, cînd necesită a fi corectate și retenția de lichide și dezechilibrul electrolitic; în tratamentul postoperator precoce la un copil cu insuficiență renală acută tranzitorie, cu retenție de lichide și hiperkaliemie.

Avantajul dializei peritoneale este redresarea promptă a dezechilibrului hidroelectrolitic (hiponatremia și hiperpotasemia).

Dializa cu soluții hipertone: 50 ml/kg — soluție de dializat (cu 7% glucoză și echilibrată electrolitic) se injectează lent (în 10') și se lasă în abdomen alte 10' — și apoi se scoate prin forța gravitațională (= un ciclu).

Mai mult de un ciclu în 12 ore, cu soluție hipertonă se va face cu precauție (doar în prezența edemului pulmonar acut);

B. Dacă problema majoră a fost *dezechilibrul electrolitic* (retenția de K, de ex.) nu se întrebuințează soluție hipertonă, ci soluție izotonă.

Edemul pulmonar este o urgență rară la copil, dar serioasă. Un protocol de tratament verificat în practică este următorul:

1. Respirația cu presiune (+) cu oxigen 100% crește saturația arterială de oxigen și diminuă transsudarea lichidului de edem din capilarele pulmonare în alveole.

2. Morfina 0,1 mg/kg subcutan sau i.m., ce se poate repeta la 20—30 minute, dacă pacientul e încă neliniștit și nu are o depresie respiratorie.

3. Furosemid 1 mg/kg intravenos.

4. *Tourniquet* proximal pe 3 membre, ce se schimbă la fiecare 15', în așa fel ca nici un membru să nu aibă un *tourniquet* mai mult de 45', fără a-l odihni apoi. *Tourniquet*-ul trebuie să fie lat și moale și trebuie să fie strîns în așa fel, pentru a obstrua drenajul venos, dar nu și fluxul arterial. Ideal, 3 manșete de tensiometre pot fi menținute la presiunea de 40 mm Hg (fiecare din ele la cîte un membru). Ele fac să depoziteze sîngele venos în membre și scad din volumul circulant.

5. Dacă există probe de congestie venoasă mare, se va scădea volemia prin venesecție (10—20 ml/kg). Înainte de aceasta, ne asigurăm că nu există anemie; dacă există anemie, nu mai facem venesecție, ci ne pregătim pentru o exsanguinotransfuzie parțială cu introducerea unui volum de masă eritrocitară mai mic decît sîngele scos.

6. Începem digitalizarea.

7. Dacă nu e nici o ameliorare, injectăm aminofilină 5 mg/kg intravenos, în timp de 3 minute. Urmărim alura cordului și TA și oprim administrarea dacă apare bradicardie sau hipotensiune.

8. Dacă măsurile de mai sus au rămas fără succes, montăm o perfuzie de catecolamine.

Cazuri particulare (D. Sidi). 1. DSV este o malformație frecventă și tratamentul său e chirurgical (cură completă sub circulație extracorporeală). Totuși, o parte din cazuri se pot închide spontan. Tratamentul medical prezintă deci interes, pentru că permite temporizarea operației (tratamentul digitalo-diuretic, menținerea unei bune oxigenări, aport caloric suficient, tratamentul infecțiilor pulmonare frecvente).

Așteptarea nu se va prelungi după 1 an, în caz de hipertensiune arterială pulmonară.

2. *PCA la prematuri.* La prematurul sub 1400 g și mai mic de 32 săptămîni, adesea canalul arterial nu se închide după naștere, pentru că e mai puțin activ supus vasoconstricției de către creșterea presiunii parțiale de oxigenul din sînge și mai activ vasodilatat de prostaglandinele circulante sau formate *in situ*. În această perioadă, în care vasoconstricția pulmonară e slab dezvoltată și rezervele funcției cardiace sînt slabe, dezvoltarea unui *shunt* S → D e adesea rău suportată și, în plus, agravează o stare respiratorie ce poate fi precară din alte motive.

Este uneori posibil să inducem închiderea canalului arterial prin droguri cu acțiune anti-prostaglandină și mai ales indometacin (dacă nu sînt contraindicații ca insuficiența renală, tulburări digestive, icter).

3. *IC la nou-născut prin leziune obstructivă ducto-dependentă* (ex. coarctația de aortă). Tabloul clinic e de mare insuficiență cardiacă ce survine în primele 2 săptămîni de viață. Diagnosticul e suspectat pe asimetria pulsului între membrele inferioare și membrele superioare sau carotide. Decompensarea e întîrziată în raport cu nașterea prin existența canalului arterial ce permite fie perfuzarea părții inferioare a corpului, fie derivarea unei părți a sîngelui înaintea coarctației. Cînd canalul arterial se închide, obstacolul se completează și apare supraîncărcarea de presiune a VS.

Această supraîncărcare de presiune a VS apărută brutal la nou-născut e rău tolerată și se însoțește de o degradare a stării generale, cu colaps și acidoză metabolică majoră. Se poate ridica obstrucția restabilind permeabilitatea canalului arterial prin perfuzie de droguri de tip prostaglandina E_1 (în așteptarea intervenției chirurgicale).

4. *În IC hipodiastolică* prin revărsat pericardic, pericardite constrictive — cu scăderea importantă a complianței ventriculare — singurul tratament eficace este puncția sau drenajul.

5. *Tratamentul miocardopatiilor* foarte avansate cu aspect eventual de fibroelastoză. Înainte de a trata medical cu vasodilatatoare periferice acest tip de boală cu prognostic sever, e important să verificăm — prin examene invazive la nevoie (cateterism drept și stîng) — absența unui obstacol la ejecție (coarctația sau stenoza aortică), și care ar fi putut să fi trecut neobservat.

În caz de tulburări de ritm asociate cu o miocardopatie, trebuie tratată tulburarea de ritm, pentru a exclude eventualitatea unei miocardopatii secundare tulburărilor cronice de ritm.

3.9.9. PROGNOSTIC

În genere, prognosticul IC la sugar e serios (mortalitatea 50—85%). El depinde de severitatea bolii cardiace subiacente. Cea mai mare mortalitate se notează în primele șase luni de viață, ca o consecință a malformațiilor structurale severe ale cordului. Cele mai multe decese survin în prima săptămînă de viață, după care mortalitatea scade cu fiecare săptămînă de viață. După vîrsta de 1 an, de obicei bolile dobîndite produc decompensare, dar IC după vîrsta de 1 an reprezintă doar 10% din numărul total de pacienți de vîrstă pediatrică ce fac IC (restul de 90% apar în primul an de viață).

PA

3.9.10. ORGANIZARE

Trebuie organizate centre bine echipate pentru investigații complete (angiocardiografii și cateterism), în vederea operației (investigația invazivă fără posibilități de sancțiune terapeutică e lipsită de sens). Sugarul cu IC trebuie considerat o urgență și tratat în secții de terapie intensivă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BARKIN R., ROSEN P. — Congestive heart failure — in Emergency Pediatrics, Mosby Saint Louis, 1984.
2. BOCK K. — Die Behandlung der Herzinsuffizienz im Kindersalter — Kinderärtzliche Praxis 10, 1972.
3. BOURGEOIS M., LIERSCH R. — Herzinsuffizienz in G. A. von Harnack — Therapie der Krankheiten des Kindersalters, Springer, Berlin — Heidelberg — New-York —, 1976.
4. CASASOPRANA A., THIBERT M. — Le traitement digitalique chez le nourrison et l'enfant — La revue du Practicien, Tome XXV, nr. 22, pp. 1694 — 1697, 1975.
5. CHERNOFF L. H. — Congestive heart failure in S. Gellis and Kagan B. — Current pediatric therapy, ed. 8, W. B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1978.
6. CLOUP M., CLOUP J., FOURNET J. P., FÉRON J. F. — La réanimation infantile — Le concours médical Supplement au nr. 41 du 10 Octobre 1970.
7. DAVIGNON A. — L'insuffisance cardiaque chez l'enfant in R. Gérard et E. Louchet — Précis de cardiologie de l'enfant Masson, Paris, 1973.
8. DÖHLEMANN CH., BÜHMEYER K. — Ergebnisse vergleichen oraler und intravenöser Digitalistherapie bei Säuglingen, Mschr. Kindhk., 120, 1972, p. 458—461.
9. EFFERT S., WIEMERS K. — Intensivtherapie bei Kreislaufversagen, Springer, Berlin — Heidelberg — New-York — 1970
10. ENGLE M. A. — Treatment of the failing heart, Pediatrics Clinics of North America, 247/1964.
11. FISHMAN A. P. — Heart Failure in Cecil — Textbook of Medicine, ed. XVI, 1982, W. B. Saunders Philadelphia, 1982.
12. FREED M. D. — Congestive heart failure, in Graf J. W., Cone Th. E. Jr. — Manual of Pediatric Therapeutics, Little, Brown, 1980
13. GASUL B. M., ARCILA R. A., LEV M. — Heart diseases in children, J. B. Lippincott, 1966.
14. GEORMĂNEANU M. — Pediatria, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1981.
15. GERSONY W. M. — Congestive heart failure — in Nelson, Textbook of Pediatrics, ed. XII, W. B. Saunders, Philadelphia, 1983
16. GOLDRING D., HERNANDEZ A., HARTMANN A. F. Jr. — The care of the infant in cardiac failure in Clement A. Smith — The critically ill child, W. B. Saunders, Philadelphia, 1977.
17. HILGENBERG F. — Roentgenologische Aspekte der Herzinsuffizienz, Mschr. Kinderhk., 120, 1972, p. 453—454.
18. HOFFMANN J. I. E, STANGER P. — Congestive heart failure, in Rudolph A. M. — Pediatrics, ed. XVII, Appelton Century Crafts, 1982.
19. HORT W. — Morphologische Aspekte der Herzinsuffizienz im Säuglings- und Kindesalter — Meschr. Kinderheilk., 120, 444—446, 1972
20. HUAULT G., LABRUNE B., BEAUFELS F., TOUBAS P. L., VIGNES B. — Pediatrie d'urgence, Flammarion, Paris, 1977.
21. HUMMEL M., LHOTSTE F., TILLEMENT J. P. — L'utilisation des hétérosides cardiotoniques en Pediatrie, Arch. Fr. Ped., 1977, p. 671—683.
22. KACHANER J. — Urgences hémodinamiques — La Revue du Praticien, tome XIX, 29, 1969, p. 4187—4205
23. KECK E. W. — Therapie der Herzinsuffizienz — Mschr. Kinderhk., 120, 1972, p. 455—457
24. KECK E. W. — Padiatrische Kardiologie, Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1977
25. LANGER G. A. — The intrinsec control of myocardial contraction — ionic factors, — The New England Journal of Medecine, 285, 19, 1971, p. 1065—1071.

26. LESS M. H. — Cardiovascular emergencies in Charles Varga — Handbook of Pediatric Medical Emergencies, Mosby, Comp., St Louis, Toronto, London, 1968.
27. LEES M. H. — Heart failure in the newborn infant — Recognition and management, J. of Pediatrics, 75, 1, 1969, p. 139—152
28. LEVIN D. L. — Congestive heart failure in D. Levin, Morriss F. C., Moore G. C. — Clinical practical quide to pediatric intensive care, Mosby Comp., St. Louis, Toronto, 1979
29. MAIORESCU M. — Tendințe moderne in pediatrie, Editura Medicală, București, 1982
30. NADAS A. — Pediatric cardiology, ed. III, W. B. Saunders, Philadelphia, 1972
31. NOUAILLE J. — Le traitement médical de l'insuffisance cardiaque du nourrisson et du petit enfant — Sem. des Hop. 45, 4, 1969
32. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — Urgențe in pediatrie, curs litografiat I.M.F. București, 1980
33. KEITH D. R., JENNIFER M. EDWARDS — Paediatric intensive care, Blackwell-Scientific publication 1975, Oxford, London, Edinbourg, Melbourne
34. SIDI D. — L'insuffisance cardiaque de l'enfant, physiopatologie, traitement — La Revue de Ped., XVII, 6, 1982, p. 327 — 341
35. SOKOLOW M., MC ILLROY M. B. — Clinical cardiology, Cardiac failure, Lange, Los Altos, 1979
36. SOYKA L. F. — Clinical Pharmacology of digoxin — Ped. Clin. of North America, 19, 1, 1972, p. 241 — 256
37. STOERMER J. — Pathophysiologie und Klinik der Herzinsuffizienz, Mschr. Kinderheilk., 120, 1972, p. 447 — 452
38. TALNER N. S. — Congestive heart failure in the infant — Ped. Clin. of North America, 18, 4, 1971, p. 1011 — 1029
39. WILKINSON J. L. — Cardiac emergencies in Paediatric Emergencies edited by J. A. Black, Butterworth, 1979
40. WOLFE R. — Congestive heart failure, in C. H. Kempe, H. Silver, Donough O'Brien — Current Pediatric diagnosis and treatment, Lange, Los Altos, 1982

3.10. STOPUL CARDIORESPIRATOR

MIRCEA MAIORESCU, MIRCEA STAMATE

Vorbim de stop cardiorespirator în situațiile în care, brusc, funcția ventilatorie spontană încetează, iar cordul devine incapabil să-și îndeplinească funcțiile hemodinamice ca urmare a oririi cardiace sau a contracțiilor cardiace ineficace. În practică asistăm adesea la asocierea celor două situații patologice, deși la copil, dată fiind multitudinea cauzelor de insuficiență respiratorie, stopul respirator este cel care precede de obicei oprirea cardiorespiratorie. În absența manevrelor de reanimare, în scurt timp se instalează și cealaltă situație patologică.

Reanimarea cardiopulmonară constă în tehnici simple care pot fi inițiate imediat în eventualitatea unei morți bruște și neprevăzute și care să asigure concomitent o circulație adecvată și protezarea ventilatorie. Pentru a preveni moartea biologică (moartea cerebrală), manevrele de reanimare vor fi inițiate cu maximum de rapiditate, în primele 3—4 minute de la oprirea circulației. Nu este justificată intervenția în situațiile în care oprirea respiratorie sau circulatorie constituie modalitatea terminală a unor boli inexorabile, sau dacă au trecut mai mult de 4 minute de la instalarea stopului cardio-respirator.

3.10.1. ETIOPATOGENIE ŞI DIAGNOSTIC CLINIC

Risc crescut de stop cardiorespirator există la bolnavii cu:

— situaţii cardiovasculare instabile: hemoragii necompensate, cardiopatii severe sau într-un stadiu avansat de evoluţie, tamponadă cardiacă, aritmii discontinui,

— boli pulmonare rapid progresive (astm bronşic, penumonii severe, embolii pulmonare, boala membranei hialine, revărsate pleurale gazoase sau lichidiene, crupul),

— perioada postoperatorie imediată (anestezia generală alterează capacitatea reflexă de a răspunde adecvat la stimulii fiziologici),

— investigaţii agresive (cateterism cardiac, angiocardiografie),

— stări neurologice grave (lipsesc reflexele de protecţie a căilor aeriene sau forţa respiratorie suficientă pentru asigurarea unei ventilaţii adecvate),

— căi respiratorii false (traheotomie),

— intoxicaţii cu deprimante ale sistemului nervos central sau cu substanţe cu acţiune deprimantă asupra unor funcţii ale miocardului,

— perturbări metabolice majore (hipoglicemie, acidoză metabolică sau respiratorie, hipocalcemie, hiperpotasemie).

La aceste categorii de bolnavi cu risc crescut, anumite proceduri pot precipita apariţia stopului cardio-respirator:

— aspiraţia — poate determina hipoxie şi bradicardie reflexă;

— fizioterapia toracică intempestivă — poate bloca căile respiratorii prin mobilizarea secreţiilor excesive;

— retragerea unei forme de suport respirator (scăderea concentraţiei de oxigen din aerul inspirat — FiO_2, extubarea, oprirea ventilaţiei sau a presiunii pozitive continui);

— administrarea unei medicaţii sedative (barbiturice, narcotice, supresoare ale tusei) — determină depresia suplimentară a centrului respirator;

— proceduri asociate cu manevra Valsalva (puncţie lombară), sau care presupun stimulări vagale (gavaj, manipulări în căile respiratorii) (Frances F. Morriss).

Încetarea ventilaţiei spontane sau înlocuirea acesteia cu o formă ineficientă de mişcări respiratorii (bradipnee extremă, *gasping*), determină hipoventilaţie alveolară şi perturbarea schimburilor gazoase pulmonare, consecinţa finală fiind hipoxia/anoxia, hipercapnia, acidoza (respiratorie şi metabolică). Consecutiv hipoxiei/anoxiei prin suferinţă pulmonară, suferinţei cardiace acute (aritmii severe, tamponadă cardiacă), şocului electric, unei intoxicaţii sau unei hemoragii necompensate, se produce stopul cardiac, al cărui element fiziopatologic esenţial îl reprezintă întreruperea activităţii de pompă a cordului şi deci a circulaţiei periferice. Ineficienţa activităţii cardiace se produce prin asistolie, care semnifică absenţa contracţiei miocardice şi fibrilaţie ventriculară, în care ventriculul, deşi manifestă o activitate electrică haotică, nu are nici o eficienţă hemodinamică. Diferenţierea dintre asistolie şi fibrilaţie ventriculară este posibilă numai prin examen electrocardiografic. Asistolia se caracterizează prin absenţa activităţii electrice, sau din contră prin prezenţa unor complexe ventriculare relativ normale, dar cu debit cardiac absent. În fibrilaţia ventriculară, complexele ventriculare şi atriale sînt înlocuite cu unde neregulate ca amplitudine, durată, formă şi cu o frecvenţă de 200—300/min. Consecinţa imediată a opririi circulatorii o reprezintă întreruperea oricărui raport energetic şi de oxigen, cu suferinţă tisulară generalizată. Deosebit de sensibil este sistemul nervos central, strict dependent din punct de vedere energetic de metabolismul aerob al glucozei. Este împiedicată totodată şi îndepărtarea „deşeurilor" metabolice de la nivel tisular, cu acumularea de acizi organici şi CO_2.

Diagnosticul de stop cardio-respirator se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

— oprirea involuntară şi prelungită (peste 30 sec.) a mişcărilor respiratorii spontane (apnee) sau înlocuirea lor cu o activitate ventilatorie inadecvată (bradipnee extremă, *gasp*-uri),

— cianoză generalizată,

— pierderea conştienţei, uneori convulsii,

— dispariţia pulsului la marile artere (carotidă, femurale),

— dispariţia zgomotelor cardiace şi modificări electrocardiografice caracteristice asistoliei sau fibrilaţiei ventriculare.

— midriază.

3.10.2. TRATAMENT

Posibilităţile terapeutice diferă în funcţie de locul în care se găseşte bolnavul în momentul stopului respirator (în afara spitalului, în mediu spitalicesc nespecializat, în serviciu de reanimare), dar promptitudinea în începerea reanimării este factorul cel mai important, care hotărăşte succesul sau insuccesul (Mc. Alpine).

Cercetarea cauzei care a generat stopul respirator şi oprirea circulatorie va fi făcută ulterior, în timpul manevrelor de reanimare şi după reluarea activităţii respiratorii şi cardiace normale.

Scopul esenţial al reanimării cardio-pulmonare este de a asigura o ventilaţie pulmonară adecvată şi o circulaţie periferică eficientă. Elementele principale ale reanimării cardio-pulmonare la copil sînt secvenţializate în tabelul 3.55.

Echipament minim necesar. 1. Adrenalina 1‰, atropina 1‰, bicarbonat de sodiu 84‰, calciu gluconic 10%, clorură de calciu, diazepam 0,5%, furosemid, hemisuccinat de hidrocortizon, izoproterenol, lidocaina 1‰, miofilina 2,4 %, manitol, urbason, metilprednisolon.

2. Seringi, ace, trusă de denudare, sonde de aspiraţie, aspirator.

3. Trusă de intubaţie (laringoscop, sonde de intubaţie, pense).

4. Măşti de ventilaţie de dimensiuni adecvate.

Asigurarea unei ventilaţii adecvate. 1. Aspirarea secreţiilor din fosele nazale şi cavitatea bucală.

2. Respiraţie artificială gură la gură sau gură la nas (aerul expirat de reanimator conţine 16% oxigen, suficient pentru un copil aflat în stop cardio-respirator), sau respiraţie artificială pe mască cu oxigen 100%, cu frecvenţa de 20 respiraţii/min. la sugar (o respiraţie la 3 sec.) şi 12 respiraţii/min. la copilul mare (o respiraţie la 5 sec.).

3 Dacă respiraţia artificială astfel efectuată este ineficace, se intubează (tabelul 3.57).

Tabelul 3.55

Diagnosticul și tratamentul stopului cardio-respirator (după Shoemaker W., 1978)

Stare clinică	Proceduri de diagnostic și tratament	Tratament
Căi aeriene permeabile	NU →	Hiperextensia capului Deplasarea forțată în sus și anterior a mandibulei Aspirarea orofaringelui Instalarea unei pipe oro-faringiene (Guedel) Intubare
Respirații spontane	NU →	Ventilație gură la gură Ventilație cu ajutorul balonului mască cu oxigen 100% Intubare Ventilație mecanică
Stop cardiac TA = 0/0 AV = 0	DA →	Plasarea bolnavului pe un plan dur Masaj cardiac extern — 100/min. Ventilație artificială, 1 insuflație pentru 5 compresiuni sternale $NaHCO_3$ 1 mEq/kg i. v., repetat pentru a menține pH ~ 7,40 Noradrenalina 1/10000, 0,1 ml/kg i. v. sau intracardiac Clorură de calciu 20—25 mg/kg i. v. sau intracardiac
Notarea orei Confirmarea diagnosticului prin palparea pulsului central Inițierea monitorizării electrocardiografice → Asistolie		Repetarea noradrenalinei, 0,1 ml/kg, din sol. 1/10.000, $NaHCO_3$, clorura de calciu Defibrilare 1—2 W/sec/kg Dacă nu s-a obținut nici un rezultat, se pot repeta 2 șocuri de aceeași intensitate în succesiune rapidă
→ Extrasistole ventriculare frecvente, tahicardie ventriculară		Lidocaina, 1 mg/kg, i. v.
→ Bradicardie sinusală sau disociația A—V		Atropină 0,1 mg i. v. *Pacemaker*
Gazele sanghine, pH. repetarea lor la 5—15 minute →		$NaHCO_3$ 1 mEq/kg, repetat pentru menținerea pH la 7,40
Ionogramă Calcemie Glicemie Ht, Leucocite, formulă →		Hipokaliemie — — —1—5 mEq KCl i. v Hiperkaliemie — — — glucoză 50%, 1 g/kg i. v. + insulină 1/4 u. i. pentru 1 g glucoză. Dializă Hipocalcemie — — — repetarea $CaCl_2$ 20—25 mg/kg i. v. Hipoglicemie — — — 0,5 g/kg glucoză 50% i.v. Hematocrit — — — corectare cu sînge.
→ Radiografie pulmonară →		Verificarea plasării sondei de intubație Evaluarea pneumotoraxului, revărsatului sau tamponadei cardiace
→ Controlul temperaturii →		Hipotermie — — — — plasarea copilului sub o lampă încălzitoare sau pe o masă caldă Hipertermie — — — antitermice intrarectal

Asigurarea unei hemodinamici spontane și menținerea ei. 1. Concomitent cu inițierea respirației artificiale se începe și masajul cardiac extern prin compresie sternală după plasarea bolnavului pe un plan dur, cu o frecvență de 80—100/min. (o respirație pentru 5 compresiuni sternale) (fig. 3.230 A și B).

Tabelul 3.56

Sondele endotraheale utilizate la copil în funcție de vîrstă

Vîrsta copilului	Diametrul interior (mm)	Numărul
Prematur — 3 luni	2,5—3	10—12
3—18 luni	3,5	14
18 luni — 5 ani	4—5	16—20
5—12 ani	5—6,5	20—26
12 ani și peste	6,5—8	26—34

2. Aprecierea eficacității masajului cardiac extern prin palparea continuă a pulsului femural (fig. 3.230 A).

3. Instalarea unei perfuzii intravenoase, de preferință într-o venă centrală.

• *Conectare la un cardiomonitor.*

• *Tratament medicamentos.*

1. Bicarbonat de sodiu 84‰, 1 mEq/kg, diluat în cantități egale de glucoză 5%, administrat i.v. cu seringa, repetat la nevoie pentru a se menține pH-ul în jurul valorii de 7,40.

2. Dacă contracțiile cardiace spontane nu se reiau, se administrează i.v. sau intracardiac Norartrinal 1/10000, 0,1 ml/kg.

3. Dacă apar complexe QRS în absența unui puls adecvat (asistolie), se administrează i.v. sau intracardiac calciu gluconic 10%, 0,1 ml/kg sau clorură de calciu 20—25 mg/kg.

4. Dacă monitorul electrocardiografic evidențiază extrasistole ventriculare frecvente sau aspectul de tahicardie ventriculară, se administrează i.v. Lidocaina 1 mg/kg. În fața aspectului

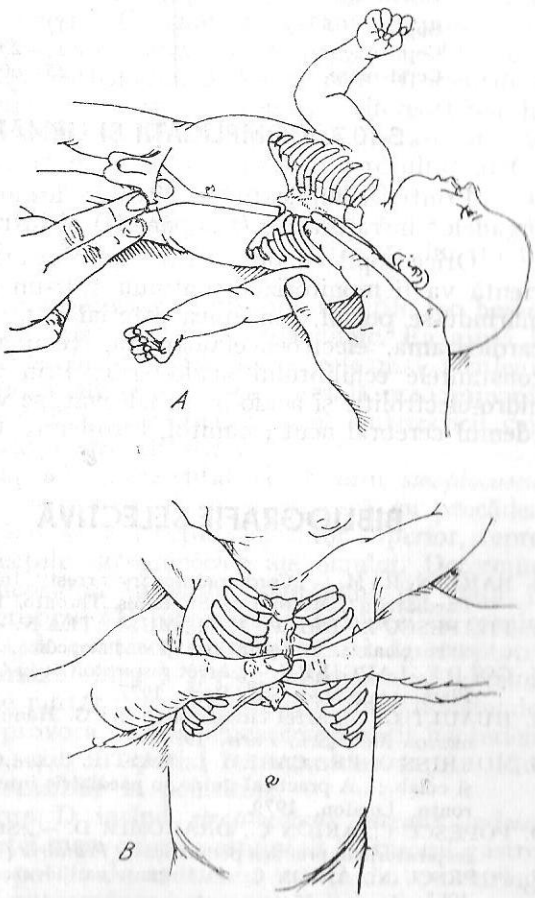


Fig. 3.230. — A și B. Tehnica masajului cardiac extern la sugar și copilul mare.

electrocardiografic de bradicardie sinusală marcată sau de disociație atrio-ventriculară, se administrează atropină 0,1 mg/kg i.v.

• *Defibrilarea.* 1. Cordul aflat în fibrilație ventriculară poate beneficia de defibrilare. Pentru aceasta, se plasează un electrod al defibrilatorului la nivelul apexului, iar celălalt la nivelul manubriului sternal.

2. Dacă nu s-a obținut nici un rezultat, pot fi aplicate două șocuri electrice de aceeași intensitate în succesiune rapidă.

3. După defibrilare se continuă resuscitatea cardio-circulatorie după planul terapeutic înainte stabilit.

Tabelul 3.57

Valorile intensității curentului folosit pentru defibrilare la copil

Vîrsta copilului	Greutatea (kg)	Watt-sec.
Sugar	12	25—50
Copil mic	12—25	100
Copil mare	25—60	100—200

3.10.3. COMPLICAȚII ȘI URMĂRIREA RESUSCITĂRII

Printre complicații se citează: leziuni costale (fracturi), leziuni ale organelor intratoracice (tamponadă) și intraabdominale etc.

Orice copil cu oprire cardiorespiratorie la care resuscitarea a fost eficientă va fi monitorizat continuu într-un serviciu de terapie intensivă, urmărindu-se pulsul, tensiunea arterială, presiunea venoasă centrală, electrocardiograma, electroencefalograma, temperatura, respirația, inonograma și constantele echilibrului acido-bazic. Prin aceasta se va asigura un bilanț hidro-electrolitic și acido-bazic adecvat, se va preveni sau se va trata energic edemul cerebral acut (manitol, furosemid, Urbason).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BARKIN R. M. — „Cardiopulmonary arrest" in Barkin R. M., Rosen P. „Emergency Paediatrics", Mosby Co., St. Louis, Toronto, 1984.
2. FILIPESCU Z., BRICIU R. M., MUSTĂȚEA N. — „Terapia intensivă în urgențele medico-chirurgicale". Ed. științifică și enciclopedică, București, 1979.
3. GOLD F., LAUGIER J. — „Arrêt respiratoire" în G. Haault și colab.: "Pédiatrie d'urgence", Flammarion Med. Sci., Paris, 1977.
4. HUAULT G. — „Arrêt circulatoire" în: G. Huault și colab.: „Pédiatrie d'urgence", Flammarion Méd. Sci., Paris, 1977.
5. MORRISS C. FR., CAREW J., MAST P. C. — „Cardiopulmonary arrest" în; Levin D. L. și colab.: „A practical guide to paediatric intensive care". Mosby Comp., St. Louis, Toronto, London, 1979.
6. POPESCU C., ARION C., DRAGOMIR D. — „Stopul cardiorespirator. Reanimare cardiorespiratorie în practica pediatrică". *Pediatrie (Buc.)*, 1982, 31, 193.
7. POPESCU V., ARION C. — „Urgențe cardiovasculare la copil", Ed. Medicală, București, 1985.
8. WILLIAMS W. H. — „Cardiorespiratory of emergency paediatrics", W. B. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, 1978.

3.11. INFECȚIILE STREPTOCOCICE ȘI REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

MIRCEA MAIORESCU, EUGEN CIOFU

3.11.1. INFECȚIILE STREPTOCOCICE

Streptococii reprezintă un grup mare și heterogen, de bacterii Gram-pozitive care sînt paraziți obișnuiți ai omului.

Clasificarea streptococilor a fost confuză din cauză că o singură specie poate produce o mare varietate de boli și fiindcă din același loc al infecției se pot cultiva mai multe tipuri de streptococ. Clasificarea modernă a streptococilor se bazează pe identificarea făcută de Rebecca Lancefield, a antigenelor hidrocarbonate C conținute în peretele celular al streptococilor beta-hemolitici și al unor specii nehemolitice. Polizaharidul C este un antigen specific de grup care servește la clasificarea serologică a streptococilor în grupe notate de la A la O. Streptococii din grupa A sînt responsabili de majoritatea infecțiilor streptococice umane. Cel mai important streptococ patogen pentru om, *streptococcus pyogenes* (vezi vol. 4, pag. 145—147) este cuprins în această grupă. El conține carbohidratul A care poate fi identificat cu antiser specific de iepure, metodă prin care se reușește diferențierea lui de alte grupe de streptococi beta-hemolitici. Streptococii beta-hemolitici produc în cultură o zonă complet clară în jurul coloniei, ca rezultat al formării uneia dintre hemolizinele extracelulare, streptolizina O sau S, sau a ambelor. Streptococul beta-hemolitic de grup A poate fi distins de alți streptococi beta-hemolitici care sînt de asemenea frecvent izolați din tractul respirator al omului.

Clasificarea tradițională a streptococilor după proprietățile lor hemolitice asupra suprafeței plăcilor cu sînge-agar este utilă clinic. Ea ajută la deosebirea streptococilor hemolitici, din care fac parte cele mai virulente specii, de streptococi viridans alfahemolitici, de flora normală predominantă în tractul respirator, de streptococii nehemolitici, inclusiv enterococii care populează în mod obișnuit tractul gastro-intestinal.

Infecțiile cu streptococ grup B, reprezentat clasic prin *streptococcus galactiae*, sînt de asemenea bine cunoscute. Deși colonizează cu precădere tractul genito-urinar, a fost regăsit și în tractul respirator superior, reprezentînd 5 pînă la 10% din infecțiile streptococice ale omului. Determină infecții pueperale și septicemii neonatale în prima săptămînă de viață, în special serotipurile Ia și III. Serotipul III este asociat de obicei cu meningita purulentă neonatală. Starea de purtător cervico-vaginal de streptococ grup B la gravidele normale variază între 3 și 6%. Aproximativ o treime din nou-născuții din aceste mame purtătoare au contractat infecții sistemice severe. Streptococii grup B pot provoca de asemenea complicații bacteriene ale glomerulonefritei, la ambele sexe, în special la organisme tarate. Pînă acum aceste infecții au rămas sensibile la penicilină.

Infecțiile cu streptococ grup D includ *streptococcus faecalis*, adesea numit *enterococ* din cauza frecvenței mari cu care este găsit în tractul gastro-intestinal al omului. Enterococii pot fi de asemenea izolați din oro-faringe și deși nehemolitici, unele tulpini pot produce beta sau alfahemoliza.

Streptococul faecalis este un microorganism extraordinar de rezistent (rezistă 30 min la 65°C), crește bine la temperatura camerei, se multi-

plică în medii hipertone. Enterococii sînt adesea izolați din sînge în endocarditele bacteriene, din urină în obstrucțiile tractului urinar și adesea în leziunile supurative abdominale, mai ales după intervenții chirurgicale pe intestin. Nediferențierea între enterococ și alți streptococi conduce adesea la tratamente inadecvate. Enterococii pot fi depistați în căile respiratorii și încadrați eronat ca fiind streptococi grup A penicilinorezistenți. Această eroare survine cel mai frecvent după tratamentul cu penicilină a unor anginе cu streptococ grup A și poate duce la prelungirea inutilă a tratamentului în tentativa de a eradica germenii din faringe.

Enterococii nu produc faringite sau tonsilite. Streptococii din alte grupe: C, E, G, H, K și O pot fi izolați din căile respiratorii ale omului, dar nu au importanță clinică.

Grupurile A, C și G eliberează *in vivo* streptolizină O, streptokinază, hialuronidază și toxină eritrogenă similare antigenic.

Streptococii *alfa*-hemolitici sau *streptococii viridans* produc în cultură un tip de hemoliză deosebit, manifestat printr-o zonă îngustă de hematii incomplet hemolizate (unele hematii sînt cruțate din motive necunoscute). Culoarea verde a coloniilor apare în legătură cu formarea unui reducător neidentificat al hemoglobinei. Gradul „înverzirii" coloniilor variază cu sursa animală de hematii și este cel mai bine evidențiat la hematiile de oaie, care diferențiază cel mai clar *beta-* de *alfa-hemoliză*. Streptococii viridans alcătuiesc flora normală predominentă a tractului respirator superior și sînt în general nepatogeni, exceptînd endocardita bacteriană.

Streptococcus salivarius este una dintre speciile cele mai comune. Este unanim recunoscută importanța streptococilor care colonizează cavitatea bucală în patogenia cariei dentare. Speciile din salivă, cum sînt *streptococcus mutans* și *sanguis*, au afinitate remarcabilă pentru smaltul dentar.

Termenul de *streptococ nehemolitic* desemnează orice streptococ care nu produce beta-hemoliză. Dar multe dintre speciile nehemolitice, inclusiv *streptococcus faecalis*, au aceleași antigene parietale specifice de grup ca și unele tulpini hemolitice, ceea ce creează o situație destul de confuză. Streptococii nehemolitici sînt în general puțin patogeni pentru om și ca și streptococii alfa-hemolitici, sînt în primul rînd agenți cauzali ai endocarditei bacteriene, dar se pot multiplica și provoca inflamații în țesuturi anterior lezate ca în obstrucțiile sinuzale, bronșice, urinare și biliare.

Streptococcii anaerobi. Toate varietățile de streptococi sînt facultativ anaerobe. Există însă și streptococi microaerofili care sînt obligatoriu anaerobi și care pot produce îmbolnăviri la om. Ei sînt de obicei nehemolitici și nu au fost clasificați sistematic. Unul din germenii ubicuitari este *peptostreptococcus*, un component major al florei intestinale anaerobe. Acești streptococi tind să se multiplice în țesuturi necrozate (abcese cu orice localizare, infecții intraabdominale sau intrauterine), peptostreptococul făcînd adesea parte din flora asociată care produce gangrena (fasciita necrotică).

3.11.1.1. INFECȚIILE CU STREPTOCOC GRUP A

Clasificarea serologică a streptococilor în grupuri, făcută de R. Lancefield și în *tipuri* făcută de Lancefield și Griffith și introducerea identificării *imunologice* a infecției streptococice de către Todd, au deschis era modernă a bacteriologiei clinice, imunologiei și epidemiologiei infecțiilor streptococice și a sechelelor nesupurative ale acestora, reumatismul articular acut și glomerulonefrita acută (vezi vol. 3, capitolele 1.7. și 1.8.). La acestea se adaugă descrierea efectului curativ al penicilinei asupra infecțiilor cu streptococ și profilactic pentru prevenirea reumatismului articular acut și glomerulonefritei.

Streptococii de grup A conțin trei populații de germeni: *1)* cea care infectează faringele dar nu și pielea și care determină reumatismul articular acut; *2)* tulpini faringiene care determină glomerulonefrita acută și *3)* tulpini piodermizante care afectează primitiv pielea; ele pot fi izolate adesea și din faringe și determină glomerulonefrita acută, dar nu și reumatismul articular acut.

3.11.1.1.1. Patogenie

Cele două locuri obișnuite ale infecției cu streptococ la om sînt faringele și pielea. Tulpinile și grupurile de streptococ A pot avea o mare variație în infectivitate și virulență. În cursul faringitelor epidemice, majoritatea tulpinilor izolate din faringele bolnavilor cu boală acută conțin cantități mari de proteină M, antigen de suprafață specific de tip. Au fost diferențiate peste 70 de tipuri de proteină M distincte antigenic. Această proteină are importanță deosebită în patogenia infecțiilor cu streptococ grup A din cauză că imunitatea este specifică de tip, depinzînd de anticorpii față de tipul omolog de proteină M. Acești anticorpi au tendința de a persista mai mulți ani după infecția streptococică. Din această cauză în cursul vieții pot apare repetate infecții streptococice cu tulpini de tipuri M diferite, dar reinfecția cu același serotip M este foarte rară dacă răspunsul imun pentru imunitatea specifică de tip nu este suprimat prin tratamentul cu penicilină. Producerea unor mari cantități de proteină M este corelată cu capacitatea streptococilor de a rezista la fagocitoză. Capsula de acid hialuronic, care poate atinge dimensiuni foarte mari la unele tipuri epidemice, contribuie de asemenea la rezistența microorganismului la fagocitoză. Pasajul rapid al streptococilor grup A la animalele de laborator duce de obicei la producția crescută de proteină M de către tulpinile de grup A și frecvent la creșterea dimensiunilor capsulei.

În prezența anticorpilor anti-proteină M homologi, streptococii virulenți de grup A sînt rapid și eficient distruși de fagocitele sanguine. Acest fenomen stă la baza testului bactericid pentru evidențierea prezenței anticorpilor anti-M circulanți. Recent a fost identificat un nou factor, responsabil de *aderența* streptococilor la celulele mucoasei, *acidul lipotecoic (LTA)* o substanță componentă a peretelui bacterian care are mare afinitate pentru membranele celulare .

LTA a fost găsit și în structura altor serogrupuri de streptococi, streptococi viridans ca și la stafilococi. LTA are rol în localizarea infecției streptococice și posibil în localizarea antigenelor streptococice în diferite organe. Streptococii de grup A lipsiți de acești factori de virulență sînt ușor fagocitați și distruși în sîngele uman. Este posibil ca o dată cu creșterea în vîrstă și cu creșterea numărului infecțiilor streptococice anterioare, orga-

nismul gazdă să dobîndească o mai mare rezistență față de toate tipurile de streptococi, dar mai ales față de cele virulente de grup A. Aceasta poate explica în parte strînsa corelație între vîrstă și aspectele epidemiologice ale infecției faringiene și cutanate cu streptococ de grup A. De asemenea poate fi explicată astfel tendința progresivă pentru inflamații nazo-faringiene mult mai localizate și mai intense pe măsură ce copilul înaintează în vîrstă. Cu siguranță, alergia cutanată imediată și cea de tip întîrziat la produsele streptococice crește în frecvență și intensitate la copil și adolescent. A fost izolată o fracțiune a proteinei M care nu are specificitate de tip, numită „*M associated protein*" (*MAP*). Anticorpii față de această fracțiune a proteinei M dau reacții încrucișate cu membrana protoplasmatică a streptococului și cu sarcolema țesutului miocardic, iar hipersensibilitatea celulară și umorală față de acest antigen este intensă la om. Alte antigene proteice somatice de suprafață ale streptococilor grup A care au importanță clinică sînt așa-numitele *proteine T*.

Antigenele T includ un număr de proteine imunologic distincte care rezistă digestiei enzimelor proteolitice. Acestea sînt folosite ca markeri antigenici ai streptococilor în diferite situații epidemice cînd peste 50% din culturile de streptococ izolate din faringe nu pot fi serotipate pentru proteina M din cauza dificultăților preparării serului anti-proteină M pentru unele tipuri. Antigenul somatic *hidrocarbonat C* al streptococilor grup A nu are proprietăți biologice definite. El este compus din unități repetate ale unui dimer de N-acetilglucozamină și ramnoză. Anticorpii împotriva acestui antigen somatic sînt greu de identificat prin testele convenționale, dar folosirea recentă a antigenului marcat radioactiv a identificat persistența îndelungată a anticorpilor față de polizaharidul C în serul bolnavilor cu boală reumatismală. *Mucopeptidul (peptoglicanul)* care formează coloana vertebrală a structurii peretelui celular al streptococului, reacționează încrucișat cu mucopeptide cu structură similară.

În cursul infecției umane, streptococii grup A produc o mare varietate de *produși antigenici extracelulari:* streptolizina (hemolizina) O, streptokinaza (fibrinolizina), hialuronidaza, nicotinamid adenin dinucleotidaza (NAD-aza), cîteva dezoxiribonucleaze (DNA-ze) și proteinaze. Răspunsul organismului prin formare de anticorpi față de aceste antigene extracelulare este folosit pentru diagnosticul infecției cu streptococi grup A, iar unele dintre aceste substanțe contribuie fără îndoială la aspectele patologice induse de infecția streptococică. De exemplu streptokinaza și DNA-za produc aspectul caracteristic, subțire, al puroiului din infecția streptococică; hialuronidaza contribuie la extinderea rapidă a infecției în țesuturi (ca în limfangită sau celulită); toxina eritrogenă determină eritemul tipic din scarlatină. Un produs streptococic asupra căruia este îndreptată recent atenția, pentru posibila sa semnificație biologică, este *lipoproteinlipaza cu specificitate de tip*, care determină opalescența serului. Reacția de opalescență a serului (SOR) a fost folosită pentru identificarea tulpinilor unor serotipuri de proteină M. Tulpinile cu reacție SOR-pozitivă par a produce un răspuns imun anti-M mai puțin intens și sînt rar asociate cu reumatismul articular acut.

După dispariția difteriei, streptococul grup A este singura bacterie importantă care determină congestie faringiană, aceasta pentru că poate invada țesuturile faringelui. Din cauză că purtătorii faringieni și nazali de

streptococ grup A sînt foarte frecvenți, streptococii virulenți pot fi inoculați în plăgile deschise sau soluțiile de continuitate ale pielii producînd rapid *celulită extinsă* și *limfangită* sau *erizipel*. Ei pot contamina endometrul denudat *postpartum* producînd *sepsis-ul puerperal*, pot infecta secundar plămînul producînd *pneumonia streptococică* după infecții respiratorii virale.

De altfel streptococii grup A constituie totdeauna o cauză majoră de septicemie și complicații supurative. În plus, infecția streptococică de grup A poate fi urmată de *complicații numite nesupurative* ca *reumatismul articular acut și glomerulonefrita acută*, prin mecanisme patogenice neclare încă.

3.11.1.1.2. Epidemiologie

Cantitativ, infecțiile respiratorii superioare, care includ faringitele, scarlatina și amigdalitele (tonsilitele), reprezintă forma cea mai importantă a infecției streptococice de grup A. Bolile din această categorie apar mai frecvent la copii între 5 și 15 ani. Cheia înțelegerii epidemiologiei infecției streptococice constă în aprecierea modului ei de transmitere (vezi și vol. 4, punctul 6.1.2.). Transmiterea infecției cu streptococ grup A este rezultatul contactului direct între persoanele infectate, sau purtătorii sănătoși și persoanele receptive. Nu există un rezervor de streptococ extrauman important, deși ocazional infecția poate apare prin intermediul alimentelor, adesea prin lapte. În general totuși streptococii sînt rapid distruși în afara gazdei umane și streptococii găsiți pe îmbrăcăminte, așternut sau praful din casă, deși identificați ca aparținînd grupului A, nu au proprietăți infectante. Copiii, la care infecția este frecventă și în rîndul cărora purtătorii sănătoși sînt numeroși, sînt primii responsabili de răspîndirea bolilor streptococice. Introducerea unui copil infectat și netratat într-o familie, va fi urmată de infecția faringiană a peste jumătate din frați și a unui număr important de adulți. Răspîndirea în familia a unei tulpini virulente de streptococ grup A, M-tipabile, se face mult mai ușor decît a unui microorganism netipabil M.

Problema controlului bolii streptococice este complicată și din cauză că, într-o proporție foarte mare, infecția are formă clinică ușoară sau este complet inaparentă clinic. Persoanele cu astfel de forme subclinice de infecție nu se adresează medicului, nu primesc tratament și sînt în totalitate capabile să răspîndească streptococul.

Factori epidemiologici cum sînt climatul, sezonul și zona geografică sînt importanți în măsura în care determină contactul strîns între indivizi. De exemplu colectivitățile de copii din cămine și internate sau populațiile de recruți, în special cînd sînt adunați în număr mare în timpul sezonului rece, realizează condiții ideale pentru pasajul rapid al streptocopului de la individ la individ furnizînd cele mai severe epidemii înregistrate. Boala streptococică este mult mai severă cînd sărăcia și condițiile proaste de locuit favorizează aglomerarea în locuință. În zonele cu climat temperat și rece, infecțiile faringiene cu streptococ variază în strînsă legătură cu sezonul. Vîrful incidenței apare între lunile decembrie și mai, în timp ce în cursul lunilor de vară apar numai cazuri sporadice. Epidemiologia infecțiilor streptococice cutanate (piodermitelor) diferă net de cea a faringitelor. În climatul temperat, apariția sezonieră a celor două localizări este total opusă: faringitele sînt mult mai frecvente și intense în sezonul rece, în timp de piodermitele apar mai frecvent vara. Contactul strîns în locuință în timpul lunilor reci favorizează răspîndirea respiratorie, în timp ce expunerea la traumatisme și înțepături de insecte a tegumentelor neacoperite favorizează infecția streptococică cutanată în timpul lunilor calde. Piodermita streptococică afectează grupe de vîrstă mult mai mici decît faringita, apărînd mult mai

des la preşcolari şi sugari. Transmiterea piodermitei streptococice este favorizată de factori mecanici, înţepături de insecte şi traumatisme minore ale pielii. Lipsa de igienă şi aglomerarea în locuinţă sînt factori favorizanţi majori. Bolnavii cu piodermită streptococică sînt adesea purtători faringieni ai aceluiaşi tip de streptococ care colonizează pielea.

Contrastul epidemiologic între reumatismul articular acut şi glomerulonefrita acută. Reumatismul articular acut şi glomerulonefrita acută apar extrem de rar la acelaşi bolnav în acelaşi timp, de aceea infecţia streptococică antecedentă este considerată a se datori fie unei tulpini „reumatogene", fie uneia „nefritigene", dar nu de ambele tipuri. Calea infecţiei pare de asemenea diferită pentru tulpinile reumatogene şi nefritigene. Reumatismul articular acut este o complicaţie exclusiv a infecţiei faringiene cu streptococ grup A, în timp ce glomerunefrita acută apare fie după infecţia faringiană, fie după cea cutanată. Cu toate că tulpinile cutanate parazitează adesea faringele, tulpinile faringiene reumatogene cele mai cunoscute nu par a fi găsite pe piele.

Tulpinile de streptococ aparţinînd serotipurilor M care determină faringite urmate de reumatism (1, 3, 5, 6, 14, 18, 19 şi 24) sînt cele întîlnite în mod obişnuit în faringele copiilor din aglomerările urbane ale zonelor temperate. Tulpinile conţinînd aceste antigene M nu sînt în mod necesar nefritigene, dar pot determina cazuri sporadice de glomerulonefrită care par a se datori serotipurilor 1, 3 şi 6.

Serotipul M-12 de streptococ faringian este cel asociat cu glomerulonefrita şi prezintă un larg interes fiind unul dintre serotipurile cele mai frecvent izolate din faringele şcolarilor.

Factorii infecţioşi care determină rata atacului acut de reumatism sînt de ordin cantitativ. Rata atacului poate varia de la procente scăzute de 0,3%, după infecţii streptococice uşoare şi sporadice datorite unor tulpini cu virulenţă redusă pînă la procente ridicate de 3% sau mai mult, după infecţii cu tulpini cu virulenţă crescută, în special în perioade epidemice. Frecvenţa cu care reumatismul articular acut urmează infecţiei faringiene cu streptococ este influenţată în mod hotărîtor de doi factori: *1)* durata perioadei de purtător convalescent a tulpinii de streptococ după infecţia faringiană; *2)* mărimea răspunsului imunologic asociat cu infecţia. Indivizii cu răspuns ASLO relativ slab au o rată a atacului acut de reumatism considerabil mai mică decît 1%, în timp ce cei cu un răspuns ASLO mult mai viguros, pot face atac de reumatism într-o proporţie de 5—10%. Simpla achiziţionare a streptococului grup A în faringe şi starea ulterioară de purtător, fără răspuns imunologic, nu este însoţită de apariţia atacului acut de reumatism şi nici de reactivarea bolii la bolnavii reumatici. Pentru apariţia atacului acut de reumatism este necesar un răspuns imunologic bine definit.

Epidemiologia reumatismului articular acut este reflectarea fidelă a prevalenţei şi severităţii infecţiilor faringiene cu streptococ grup A.

3.11.1.1.3. Faringita streptococică

Faringita streptococică (vezi şi vol. 4, pag. 161) are debut brusc cu hiperemie faringiană asociată uneori cu dureri abdominale şi greaţă, stare de rău general, disfagie, cefalee şi febră. Examenul clinic evidenţiază congestie

intensă şi edem al faringelui, prezenţa unui exsudat particular pe amigdale, uneori a unor peteşii pe vălul palatin, mărirea de volum şi tumefierea ganglionilor cervicali anteriori, care sînt dureroşi, şi febră peste 38,5°, la care se asociază leucocitoză peste 12.000/mmc. Tabloul complet, tipic pentru faringita streptococică este întîlnit totuşi la un număr relativ redus de bolnavi cu excepţia perioadelor epidemice. În practica pediatrică se întîlnesc mult mai frecvent bolnavi care au numai unele dintre semnele şi simptomele menţionate anterior. Adesea boala streptococică uşoară se manifestă printr-o faringită neexsudativă, în timp ce infecţii virale în special cu virus Ebstein-Barr produc angine cu exsudat purulent şi sindrom indistinct de angina streptococică. Streptococii hemolitici constituie singura cauză bacteriană obişnuită a faringitelor neexsudative. Multe infecţii virale pot mima această stare clinică, făcînd ca studiul infecţiilor respiratorii superioare să fie foarte dificil fără control bacteriologic. La copilul de vîrstă şcolară infecţia respiratorie streptococică nu este însoţită de tuse sau coriză semnificativă. Prezenţa acestor manifestări ar putea sugera o altă etiologie.

Faringitele streptococice la sugari şi copii mici nu au debut acut şi bine definit, sînt însoţite de rinoree ca manifestare dominantă (aspect clinic de rinofaringită), adesea cu excoriaţii în jurul narinelor şi tuse. Sînt rar asociate cu febră ridicată şi au o evoluţie prelungită, 4 pînă la 8 săptămîni ! Congestia şi exsudatul faringian lipsesc de obicei, iar adenopatiile cervicale anterioare sînt întîlnite doar la 30—40% din cazuri. La această vîrstă apar frecvent complicaţii supurative ca otite medii, sinuzite supurate şi limfadenite cervicale. Modificarea răspunsului faringian după primii cîţiva ani de viaţă către un debut exploziv cu gît roşu şi faringită exsudativă poate fi reflectarea unei bruşte şi pronunţate creşteri a hipersensibilităţii de tip întîrziat (imunităţii celulare) ca rezultat al repetatelor infecţii cu diferite tipuri de streptococ de grup A. Este de notat că reumatismul acut este foarte rar înainte de apariţia unei înalte imunităţi celulare şi umorale la streptococ, în timp ce glomerulonefrita este obişnuită şi la vîrste mai mici.

Evoluţia naturală a faringitei streptococice la copilul mare şi adult este benignă. 75% din bolnavi devin afebrili în intervalul a 72 de ore după debut, dar semnele faringiene şi adenita pot persista încă două-trei zile după revenirea la normal a temperaturii. Deşi întregul proces este scurtat cu 24 pînă la 48 de ore prin tratament antimicrobian adecvat, nu este totdeauna uşor de distins bolnavul tratat de cel netratat. O faringită acută care nu răspunde la tratamentul adecvat cu penicilină, virtual nu este de etiologie streptococică. Pe de altă parte evoluţia unei faringite virale este adesea la fel de scurtă şi o defervescenţă spontană în 24—48 ore poate înşela clinicianul, care o pune pe baza efectului terapeutic al penicilinei. În infecţiile streptococice severe, leucocitoza, prezentă în stadiul acut al bolii, poate persista timp de o săptămînă sau mai mult, la peste jumătate din bolnavii netrataţi, dar dispare rapid după începerea tratamentului antimicrobian. Dacă nu se face tratament antimicrobian, streptococul grup A tinde să persiste în faringe o lungă perioadă de timp. În general *cu cît tulpina de streptococ este mai virulentă, cu atît mai lungă este perioada de purtător convalescent.* În condiţii epidemice 80% din bolnavii netrataţi pot purta în faringe tulpini infectante pe o durată de peste 4 săptămîni. Infecţiile streptococice uşoare şi sporadice survenite la şcolarii studiaţi în ultimii ani, nu au fost la fel de frecvent asociate cu starea prelungită de purtător faringian.

Diagnosticul faringitei streptococice. Angina și faringita streptococică, în forma tipică, necesită diagnostic diferențial cu difteria, faringitele acute nestreptococice (determinate de obicei de adenovirusuri) și mononucleoza infecțioasă. Cînd infecția streptococică este neexsudativă nu poate fi totuși diferențiată (cu excepția scarlatinei) de o multitudine de agenți virali care produc tablou clinic identic. Tusea, coriza și rinoreea la copilul mare sînt mult mai probabil de etiologie virală. Examenul bacteriologic și imunologic sînt de mare ajutor în diagnosticul faringitei streptococice. Efectuarea culturilor faringiene permite excluderea diagnosticului de boală streptococică la peste jumătate din bolnavii cu faringite sporadice. Incidența culturilor faringiene pozitive pentru streptococi beta-hemolitici la bolnavii cu infecții respiratorii sporadice, scade progresiv cu vîrsta. Sub 5% din adulții tineri cu infecții respiratorii superioare, la care s-au făcut culturi de rutină din exsudatul faringian, au avut streptococ beta-hemolitic. Chiar dacă cultura este pozitivă pentru streptococ, aceasta nu reprezintă încă dovada că acest germene este responsabil de boală, din cauză că *5 pînă la 10% din populația generală este purtătoare nazofaringiană de streptococ.*

Diagnosticul imunologic are mare valoare pentru diferențierea infecției streptococice autentice de starea de purtător de streptococ, diferențiere de mare importanță pentru practica pediatrică. *Infecția streptococică autentică este definită ca acea condiție care necesită în mod obligatoriu, pe lîngă prezența streptococului grup A în căile respiratorii superioare și dovada recunoașterii de către gazdă a prezenței germenului, reflectată prin răspuns imunologic, prin creșterea în dinamică a titrului anticorpilor antistreptococici.* Numai izolarea streptococilor grup A din căile respiratorii nu este suficientă, deoarece nu indică totdeauna o infecție autentică. Studii recente au relevat că aproximativ jumătate din copiii care aveau semne clinice de faringită și la care culturile faringiene au fost pozitive, nu aveau răspuns imunologic.

Starea de *purtător de streptococ grup A* este acea condiție în care culturile faringiene pozitive nu sînt însoțite de răspuns imunologic. În urma unei infecții streptococice autentice, germenul poate persista în faringe un timp îndelungat (luni de zile). În aceste condiții titrul anticorpilor antistreptococici rămîne ridicat atît timp cît streptococul este prezent în căile respiratorii. Dacă culturile faringiene se negativează titrul anticorpilor revine la normal după cîteva săptămîni. Termenul de purtător în aceste condiții este cu siguranță inadecvat. Acești copii au risc crescut de a face reumatism articular acut.

Diagnosticul imunologic al infecției cu streptococ grup A nu are valoare pentru tratamentul bolii acute, deoarece răspunsul prin anticorpi nu apare de obicei pînă la 10—20 zile după debutul bolii. Măsurarea titrului anticorpilor antistreptococici (pentru nevoile clinice curente se folosește titrul antistreptolizinei O—ASLO) este de mare valoare pentru a aprecia dacă faringita streptococică antecedentă este probabil sau nu să fie urmată de reumatism articular acut sau glomerulonefrită. Prezența în timpul convalescenței a unor titruri ASLO mici, exclude virtual o boală streptococică recentă în afara cazului că bolnavii au fost tratați cu antibiotic intensiv și precoce.

Trebuie menționat că piodermita streptococică nu produce un răspuns imun la fel de puternic la toate antigenele streptococice. ASLO în special și anti-NAD-aza sînt rar crescute, în timp ce anti-DNA-za B și antihialuronidaza, în special prima, sînt indicatori mai fideli ai piodermitei streptococice.

Recent a fost descris un test sensibil de *hemaglutinare* pentru detectarea în serul uman a anticorpilor antistreptococici după infecția cu streptococ grup A. Testul se bazează pe detectarea uneia sau mai multor antigene care aderă la membrana eritrocitelor. Substanța sau substanțele extracelulare nu au fost clar identificate încă fiind numite cu un termen comun *streptozim*, iar anticorpii hemaglutinanți, *anti-streptozime*. Deși testul nu este încă standardizat imunologic și nu s-a dovedit încă a fi în întregime specific pentru infecția cu streptococ grup A, el este într-un foarte înalt grad, aproape 100%, sensibil în reumatismul articular acut și glomerulonefrita poststreptococică. Un titru scăzut de anti-streptozime la un bolnav cu poliartrită migratoare sau glomerulonefrită exclude etiologia streptococică a acestora.

Clinicianul trebuie să fie avizat asupra faptului că nivelul seric al anticorpilor antistreptococici poate persista o lungă perioadă de timp după apariția răspunsului imun. Astfel de nivele serice ridicate nu implică neapărat un prognostic nefavorabil și nu reprezintă o indicație pentru tratament antimicrobian prelungit. Marea complexitate a biologiei streptococului beta-hemolitic grup A precum și a relațiilor acestuia cu organismul uman, face adesea dificilă stabilirea unei conduite terapeutce corecte și unitare. Uneori poate fi greu de interpretat semnificația culturilor faringiene slab pozitive cînd boala streptococică este ușoară sau sporadică. Astfel, o cultură pozitivă poate reprezenta o *achiziție temporară* a unei tulpini streptococice în faringe, fără invadare în profunzime a țesuturilor și fără un răspuns imun semnificativ. O astfel de situație definește starea de *purtător tranzitor* și nu prezintă riscul apariției reumatismului articular acut. O cultură faringiană pozitivă poate semnifica de asemenea starea de *purtător convalescent*. În această categorie se încadrează copiii care au avut infecție streptococică autentică cu cîteva săptămîni în urmă și continuă să găzduiască streptococul în faringe. Acesta nu are nici o legătură cu semnele și simptomele unei eventuale faringite acute actuale care poate fi de etiologie virală. În cursul unei noi infecții streptococice autentice, acești copii vor răspunde printr-o creștere masivă a titrului ASLO. O a treia categorie de purtători de streptococ hemolitic grup A este cea de *purtători cronici* sau *purtători adevărați*. În această situație se încadrează majoritatea indivizilor la care streptococul persistă un timp îndelungat în faringe în ciuda repetatelor cure de tratament antimicrobian și fără o continuare a răspunsului imun.

Problema medicului în a decide care dintre bolnavii cu faringită trebuie tratat cu antibiotice, va putea fi clarificată dacă *obține culturi faringiene de rutină la toți bolnavii cu faringită* pe care-i examinează. În acest fel medicul va fi avizat asupra *epidemiologiei infecției* cu care este confruntat. O succesiune de culturi faringiene negative exclude etiologia streptococică, chiar în cazul unor izbucniri de faringite exsudative, deci exclude necesitatea tratamentului antibiotic la o mare parte din bolnavi. Și invers, o succesiune de culturi faringiene intens pozitive atestă caracterul evolutiv al izbucnirii de faringite de etiologie streptococică. Cînd faringita exsudativă este asociată cu o cultură faringiană pentru streptococ hemolitic slab pozitivă care a fost obținută cu multă dificultate, utilitatea tratamentului antibiotic este îndoielnică. În situații epidemice de faringită exsudativă trebuie obținută cultura faringiană de la contacții asimptomatici pentru a preveni răspîndirea infecției. Aceasta este obligatorie în categoriile de populație cu condiții

socio-economice precare și în aglomerări umane (internate, școli, cămine cazărmi).

Datorită lipsei unor criterii clinice, epidemiologice și de laborator adecvate pentru diferențierea sigură a bolnavilor simptomatici cu culturi pozitive pentru streptococ grup A în bolnavii care au infecție autentică și bolnavi la care infecția respiratorie actuală se datorește altor agenți patogeni (purtători de streptococ care fac angină virotică), se impune ca toți bolnavii simptomatici cu culturi pozitive să primească tratament cu penicilină. De asemenea este indicat să primească tratament antibiotic toți indivizii asimptomatici cu culturi faringiene pozitive pentru streptococ grup A. În acest caz este adesea imposibilă diferențierea purtătorilor adevărați de streptococ de cei cu infecție streptococică asimptomatică (subclinică) și cu toate că majoritatea sînt purtători, trebuie avut în vedere că o treime din cazurile de reumatism articular acut se recrutează dintre infectații asimptomatici. Este mai bine să greșim prin supratratament și să prevenim astfel răspîndirea tulpinilor streptococice în populație și apariția unor cazuri de reumatism articular acut și glomerulonefrită acută. Toți contacții bolnavilor cu faringită exsudativă streptococică trebuie studiați bacteriologic pentru depistarea tulpinilor potențial periculoase și cei identificați ca purtători trebuie tratați.

Cînd este necesară repetarea tratamentului cu penicilină? După o cură de tratament corect cu penicilină, culturile faringiene pentru streptococ grup A pot rămîne pozitive. Eșecul tratamentului se poate datori faptului că mulți dintre cei tratați sînt purtători. Deoarece persistența streptococului în faringe, în urma tratamentului la bolnavii cu infecție autentică, este asociată cu o rată ridicată de apariție a reumatismului, iar pe de altă parte, după cum s-a arătat, nu există o modalitate de diferențiere sigură a infectaților de purtători, este indicată empiric retratarea cu penicilină a celor la care este confirmat bacteriologic eșecul primei cure de tratament. Cure repetate, multiple de antibiotice, sînt totuși inutile și nejustificate.

De asemenea, nu există nici un motiv pentru repetarea de rutină a culturilor faringiene de control la indivizii care au fost tratați corect pentru infecția acută faringiană cu streptococ grup A. Repetarea culturilor este totuși indicată în următoarele situații:

— la un bolnav cu istoric cunoscut de reumatism, aflat în strîns contact cu o sursă de streptococ;

— cînd există o izbucnire de cazuri de reumatism articular acut sau glomerulonefrită în colectivitate;

— cînd bolnavul, în ciuda tratamentului, continuă să aibă semne și simptome clinice de boală acută care sugerează infecția streptococică a căilor respiratorii superioare.

Toți membrii familiei sau colectivității care au culturi faringiene pozitive trebuie tratați simultan.

Dacă streptococul persistă în faringele persoanelor asimptomatice, acestea nu trebuie retratate decît în cazul tulpinilor nefritigene sau a unui istoric cunoscut de reumatism în familie.

3.11.1.1.4. Tratamentul infecțiilor cu streptococi grup A. Profilaxia complicațiilor nesupurative

Tratamentul antimicrobian vizează următoarele obiective: *1)* controlul prompt al procesului supurativ acut din tractul respirator superior sau din oricare altă parte; *2)* prevenirea complicațiilor supurative; *3)* prevenirea complicațiilor nesupurative: reumatismul articular acut și glomerulonefrita acută; *4)* eliminarea stării de purtător și prevenirea transmiterii streptococului la alte persoane. Ultimele două obiective vor putea fi atinse în întregime numai dacă *streptococul este eradicat permanent din țesuturi.* Acest lucru poate fi obținut cel mai bine prin *tratamentul cu penicilină.* Sulfonamidele nu au efect nici în eradicarea stării de purtător, nici în prevenirea complicațiilor nesupurative. Eritromicina este antibioticul de opțiune secundară, în prezența alergiei la penicilină. Streptococii grup A sînt rezistenți la tetraciclină, acest antibiotic nefiind indicat.

Este esențial ca tratamentul în doză completă să fie administrat o *perioadă de zece zile.* Streptococii de grup A fac parte dintre bacteriile cele mai sensibile la penicilină. Domeniul sensibilității pentru toate tulpinile acestui grup serologic este extrem de restrîns, între 0,01—0,04 unități penicilină/ml de cultură. Nu a fost demonstrată nici o tulpină de streptococ grup A rezistentă la penicilină. *Durata expunerii la penicilină este factorul cel mai important al tratamentului. Expunerea prelungită la concentrații mici de penicilină* este la fel de eficientă pentru tratamentul faringitelor acute cu streptococ grup A ca și administrarea unor doze mari.

Pentru a se realiza procentul cel mai ridicat de eficiență a curei bacteriologice, este necesară asigurarea unei penicilinemii de 10 zile.

SCHEMA 1

— Pentru copii sub 12 ani, în prima zi se administrează penicilină G soluție apoasă 400000 u injectabil intramuscular și Moldamin 600000 u injectabil intramuscular. În zilele 3,7 și 14 de la debut, Moldamin 600000 u.

— Pentru copii peste 12 ani și tineri: penicilină G soluție apoasă 800000 u în prima zi și Moldamin 1200000 u; în zilele 3, 7 și 14, Moldamin 1200000 u.

Această schemă asigură un nivel ridicat al penicilinemiei în prima zi și apoi o penicilinemie prelungită pe toată perioada administrării Moldaminului. Eficiența terapeutică: vindecarea clinică și bacteriologică a anginelor streptococice în proporție de 98,2 % (Grupul de cercetare al Programului de sănătate „Cardiopatia Reumatismală" — P.S.C.R. Sibiu, 1981).

SCHEMA 2

Asocierea a 600000 u. benzatin penicilină (preparatul românesc Moldamin) cu 600000 u. procain penicilină soluție apoasă (peparatul românesc Efitard) în injecție intramusculară o singură zi, la copii sub 12 ani.

La copiii peste 12 ani și tineri, doza de benzatin penicilină este de 1200000 u, iar cea de procain penicilină tot de 600000 u. Asocierea este bine tolerată și asigură un nivel sanguin eficace timp de cel puțin 10 zile (S. Krugman, 1981).

SCHEMA 3

Bolnavii alergici la penicilină pot fi tratați cu eritromicină 30—40 mg/kgcorp/zi (pînă la 1 g/zi), doză zilnică divizată în 4 prize, timp de 10 zile.

SCHEMA 4

În infecții severe, sau la bolnavi cu apărare antiinfecțioasă compromisă, cu tendință la diseminare sanguină, febră înaltă, adenopatii cervicale mari sau/ și adenită, semne de toxicitate sistemică, stare alterată, este necesară administrarea penicilinei G soluție apoasă, injectată intramuscular la interval de 6 ore în doze mari 1600000 — 2400000 u/zi timp de 10 zile.

Administrarea penicilinei V orale în doză de 250000 u × 4 pe zi timp de 10 zile este mai puțin sigură întrucît necesită cooperarea bolnavului timp de 10 zile și nu există controlul asupra administrării corecte.

3.11.1.1.5. Prevenirea reumatismului articular acut

Pentru prevenirea reumatismului articular acut, tratamentul faringitei sau anginei streptococice *trebuie început cît mai repede posibil, după precizarea diagnosticului*. S-a arătat totuși că o scurtă întîrziere, chiar de cîteva zile, în introducerea tratamentului, pînă la aflarea rezultatului culturilor faringiene, nu afectează în mod semnificativ prevenirea atacului acut de reumatism. O excepție de la acest lucru stabilit se referă la bolnavii cu istoric de reumatism. La aceștia, prevenirea recurențelor reumatismului impune *începerea tratamentului la primul semn clinic de infecție streptococică*. Orice amînare atrage riscul reactivării bolii.

Bolnavii cu infecțiile streptococice severe ca pneumonia streptococică, septicemia, complicații supurative, vor fi tratați cu penicilină G injectabil intramuscular în dozele, ritmul și durata prescrise la tratamentul infecțiilor streptococice, schema 4.

Profilaxia infecției streptococice. *Profilaxia în masă* este termenul aplicat pentru tratamentul întregii populații, atît bolnavi cît și persoane sănătoase, pentru a preveni o epidemie care amenință sau pentru a întrerupe o epidemie care evoluează. Astfel de măsuri sînt aplicate în special în colectivități de copii și tineri: școli, internate, cămine, cazărmi.

Aplicarea *schemei 1* este extrem de eficientă pentru scopul propus, deoarece: este terapeutică la cei infectați, eradichează streptococul din faringele purtătorilor, protejează împotriva achiziționării unor noi infecții streptococice timp de 3—4 săptămîni.

Nu există nici o formă de imunizare activă împotriva streptococilor. Despistarea promptă și tratamentul adecvat al infecțiilor streptococice, un bun sistem de organizare sanitară în ce privește raportarea reumatismului articular acut și glomerulonefritei acute și un sistem operativ de efectuare de rutină a culturilor faringiene pot reduce considerabil epidemiile extensive de boli streptococice.

Amigdalectomia este ineficientă deoarece nu previne infecția cu streptococ hemolitic. Bolile respiratorii streptococice dobîndite după amigdalectomie pot fi mai puțin severe, dar frecvența complicațiilor nesupurative rămîne aceeași.

3.11.2. REUMATISMUL ARTICULAR ACUT (RAA)

Reumatismul articular acut este o sechelă tardivă a infecției cu streptococ hemolitic grup A. La baza manifestărilor clinice dintre care cele mai importante sînt poliartrita migratoare, cardita, coreea, eritemul marginat și nodulii subcutanați, stau leziuni inflamatorii aseptice difuze.

Recurențele RAA sînt frecvente după o nouă infecție streptococică faringiană netratată survenită la bolnavii cu istoric de RAA în antecedente. Recurențele tind să mimeze forma clinică a atacului inițial, dar cardita se agravează de obicei cu fiecare nou atac.

Atacul acut de RAA are durată limitată, dar cardita poate lăsa sechele valvulare permanente. Acesta este motivul care impune depunerea tuturor eforturilor pentru prevenirea primului atac de RAA ca și a recurențelor. Prevenirea poate fi realizată numai printr-o depistare promptă și tratare corectă cu penicilină a faringitelor streptococice.

3.11.2.1. ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE

În ciuda declinului în ultimii ani a incidenței RAA, interesul pentru boală a rămas același din cauza unicității relației cu infecția streptococică. Numai infecțiile tractului respirator superior cu streptococ grup A determină apariția RAA. Cele două momente, infecția streptococică faringiană și atacul acut de reumatism, sînt separate printr-o perioadă de latență în cursul căreia lipsesc orice fel de semne sau simptome de boală. Deși streptococii pot fi prezenți în faringe de la începutul faringitei pînă la debutul atacului acut de reumatism, nu există nici o dovadă că aceștia contribuie *direct* la apariția leziunilor inflamatorii reumatismale. Astfel, RAA apare ca o reacție a gazdei la infecția streptococică și nu ca o continuare a procesului infecțios. Legătura între faringita streptococică și RAA este argumentată epidemiologic, clinic și pe baza datelor de laborator. Există o *relație în timp* între cele două boli, care a putut fi stabilită cu certitudine în urma progreselor metodelor de identificare a structurii antigenice a streptococilor grup A și a răspunsului imun la diferite antigene streptococice. Streptococii de grup A sînt singurii germeni patogeni implicați în faringitele care sînt urmate de RAA. Deși streptococul grup A poate persista în faringe în intervalul de timp dintre faringita streptococică și atacul acut de reumatism, de cele mai multe ori culturile faringiene sînt negative. Un argument convingător în favoarea legăturii între faringita streptococică și RAA este de ordin terapeutic: folosirea acelorași scheme terapeutice atît în faringită, pentru prevenirea atacului primar, cît și în recurențele reumatismale. Este clar că tratamentul antimicrobian adecvat al faringitei streptococice previne atacul acut de reumatism. O dată cu clarificarea bacteriologiei faringitei streptococice, a fost explicată și natura recurentă a RAA. Grupul A de streptococi este clasificat în peste 70 de tipuri serologice pe baza proteinelor M serologic distincte. Aproape toate tipurile serologice sînt apte să determine o faringită care poate fi urmată de RAA. Din cauză că imunitatea la infecția streptococică este tip M — specifică, infecția cu un tip nu oferă o protecție semnificativă împotriva multor altor tipuri. Astfel, este frecvent ca un copil să facă în cursul anilor de școală infecții streptococice repetate cu tipuri diferite, acestea făcînd posibile repetate atacuri de RAA.

Un copil care a făcut un atac de RAA *rămîne cu o susceptibilitate deosebită pentru repetarea atacurilor* în anii următori. Cauzele acestei susceptibilități speciale nu sînt încă clarificate. Majoritatea infecțiilor faringiene cu tipurile serologice M de streptococi din grupa A pot duce la RAA. Rata atacului acut de RAA după o faringită streptococică netratată, este de 3% în

61 — c. 341

cursul unei perioade epidemice și de numai 0,5% sau mai puțin, în cursul infecțiilor sporadice. Datele epidemiologice arată că RAA apare numai după faringite streptococice dar nu și după infecții streptococice cutanate. Colesterolul din piele inhibă activitatea hemolitică și antigenică a streptolizinei O, ca și presupusa cardiotoxicitate a acesteia. Se știe că răspunsul ASLO este slab după infecții streptococice cutanate, aceasta putînd fi una din explicațiile faptului că infecția cutanată nu este urmată de RAA. Răspunsul gazdei la infecția streptococică faringiană este *calitativ și cantitativ diferit* de răspunsul la infecția cutanată.

Apariția selectivă a RAA numai la unii indivizi care au făcut faringită, constituie un argument pentru importanța *factorilor care țin de gazdă*. Este posibil ca efectele cumulate ale repetatelor infecții streptococice la un individ, să constituie *un factor de risc crescut* pentru apariția reumatismului. Copiii sub vîrsta de 3 ani fac faringite streptococice, dar RAA este foarte rar la această vîrstă. În perioadele următoare ale copilăriei, infecțiile streptococice repetate duc la *hipersensibilitate întîrziată* la produsele streptococice, care nu apare de obicei la copii sub 3 ani. Astfel, *vîrsta* constituie un determinant important atît pentru răspunsul imunologic cît și clinic la infecțiile tractului respirator superior cu streptococ grup A. Apariția selectivă a RAA numai la unii dintre copiii care fac infecție streptococică, sugerează existența unor factori individuali predispozanți care acționează împreună cu procesul infecțios, dar natura lor rămîne obscură. Este discutată intervenția posibilă a unor *factori genetici* responsabili de predispoziția familială pentru boală, observată în unele cazuri. Susceptibilitatea ereditară, care constă într-un răspuns imun aberant la antigenele streptococice, este transmisă probabil autosomal recesiv. Dacă unul din părinți are RAA, riscul pentru copii de a face boala este dublu. Dar este foarte greu de disociat rolul genei familiale de cel al mediului familial care poate favoriza răspîndirea infecției streptococice.

Deși rolul central al infecției streptococice în etiologia RAA este bine stabilit, *mecanismul* prin care streptococii hemolitici inițiază procesele patologice rămîne necunoscut. Există trei teorii patogenice diferite, toate la fel de ipotetice și controversate.

1. Ipoteza cea mai atractivă este aceea că RAA este o consecință a unui *răspuns imunologic*, a *unei reacții de hipersensibilitate de tip întîrziat, sau a ambelor*, față de antigenele streptococice. Intervenția unui mecanism imunologic este sugerată de existența perioadei de latență între infecția streptococică și apariția bolii. Bolnavii care fac reumatism au un răspuns prin formare de anticorpi mult mai accentuat. Titrul ASLO la bolnavii cu reumatism este de obicei, dar nu totdeauna, mai înalt decît la cei care nu fac această complicație după faringita streptococică.

În 1960 Kaplan a emis teoria *similitudinii antigenice* între componentele parțial purificate ale peretelui celular al streptococului și sarcolema miocardică. Această constatare stă la baza *ipotezei autoimune* în patogenia RAA. Anticorpii formați ca urmare a stimulului antigenic streptococic, atacă propriul țesut miocardic care are similitudini antigenice cu componentele parietale streptococice, devenind *autoanticorpi anticord*. În serul bolnavilor cu reumatism a fost demonstrată prezența acestor autoanticorpi care reacționează cu țesutul muscular al mamiferelor. Aceștia sînt în concentrație mai mare la bolnavi

decît la cei care nu fac reumatism după infecția streptococică. Nu este încă cunoscută *sursa stimulată antigenic* pentru formarea acestor autoanticorpi și nici semnificația lor patogenică. Ei pot fi la fel de bine efectul și nu cauza afectării miocardului. Faptul că autoanticorpii reacționează încrucișat cu antigenul streptococic dovedește că ei sînt numai o altă manifestare a răspunsului imun la infecția streptococică. Este de asemenea posibil ca țesuturile gazdei să fie alterate de procese toxice în timpul infecției streptococice, devenind stimuli antigenici pentru producția de autoanticorpi. Nu se știe dacă acești autoanticorpi participă la producerea leziunilor inflamatorii într-o manieră similară cu anticorpii anti-acid nucleic care apar în leziunile inflamatorii din artrita reumatoidă juvenilă sau lupusul eritematos sistemic. În 1976 Husby și colab. raportează prezența unor anticorpi împotriva nucleului caudat găsiți în serul bolnavilor cu coree Sydenham. Acești anticorpi pot fi de asemenea adsorbiți pe membrana streptococilor grup A.

2. O altă ipoteză patogenică este aceea că în RAA inflamația este consecința directă a acțiunii toxinelor produse în timpul infecției streptococice. În ciuda toxicității marcate a unor produși streptococici ca streptolizina O sau S, nu există dovezi pentru sau împotriva rolului toxinelor în patogenie.

3. Rămîne de menționat rolul posibil al unor focare persistente de infecție, dar nici înaintea erei antibioticelor nu s-a putut dovedi infecția streptococică directă a valvelor cordului, miocardului sau altor organe afectate în reumatism. Constatînd că unele virusuri, de exemplu Coxsackie B_4, pot produce leziuni valvulare identice cu cele descrise în RAA, Burch, El Khatib ș. a. (citați de Kaplan) presupun că acestea (singure sau asociate cu streptococul beta-hemolitic) ar avea rol în inițierea patogeniei RAA și în special în producerea leziunilor valvulare cronice.

3.11.2.2. EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologia RAA și faringitelor streptococice este în mod clar corelată. Factorii favorizanți ai faringitei streptococice, favorizează și apariția RAA. Boala streptococică este mult mai frecventă între 5—15 ani cu un vîrf de incidență între 6—8 ani, aceasta fiind și grupa de *vîrstă* cu incidența cea mai înaltă a atacului acut de RAA.

Variațiile sezoniere ale incidenței faringitei streptococice se suprapun peste cele ale atacului de reumatism. *Factorii socioeconomici* care favorizează răspîndirea bolii streptococice favorizează de asemenea apariția RAA.

Nu există diferențe între sexe sau rase în privința susceptibilității pentru RAA, deși coreea și stenoza mitrală sînt mai frecvente la sexul feminin, iar insuficiența aortică la sexul masculin.

În ultimele decade se constată o reducere a îmbolnăvirilor prin RAA și a bolilor de cord reumatismale, determinată în principal de doi factori:

— tratamentul cu penicilină a infecțiilor streptococice;
— îmbunătățirea condițiilor socio-economice.

Prevalența RAA printre școlari este între 0,7 și 1,6‰, iar printre studenții anului I și recruți este între 6 și 9‰.

3.11.2.3. HISTOPATOLOGIA GENERALĂ A RAA *

Histopatologic, RAA este caracterizat printr-un proces inflamator difuz, proliferativ și exsudativ al țesutului conjunctiv, localizat în special la cord, articulații și piele. Persistența leziunilor inflamatorii focale în miocard, fără corelație cu manifestările clinice de cardită, a stat mult timp la baza controverselor în definirea noțiunii de activitate reumatică. Boala are o personalitate patologică bine distinctă prin faptul că determină leziuni definitive numai la cord, cruțînd alte organe. Deși leziunile reumatice pot afecta vasele mici și arteriolele, procesul inflamator nu produce leziuni trombotice ca în arteritele din alte boli ale țesutului conjunctiv care sînt asociate cu vasculite severe, cum sînt lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, poliarterita ș. a. Procesul inflamator reumatismal recunoaște mai multe stadii evolutive: *a) Stadiul I (reversibil)* = degenerescența fibrinoidă a fibrelor de colagen, edem interstițial care disociază fibrele de colagen și depolimerizarea substanței fundamentale cu eliberare de mucopolizaharide. *b) Stadiul II (parțial reversibil)* = necroză fibrinoidă (coagulare acidofilă a zonelor infiltrate) cu distrugerea arhitecturii microscopice a zonelor afectate. După 3—6 săptămîni apare reacția celulară care repară cu timpul procesul de necroză. c) *Stadiul III (ireversibil)* = stadiul proliferativ, în care apare leziunea granulomatoasă caracteristică a RAA, granulomul Aschoff. Acesta este format dintr-o zonă centrală de necroză fibrinoidă înconjurată de fibroblaști, limfocite, plasmocite, rare polinucleare. Granulomul conține o celulă gigantă, de obicei multi nucleată (1—7 nuclei) cu citoplasmă abundentă, bazofilă la colorația cu hematoxilin-eozină și monocite cu nuclei mari, ovalari sau rotunzi și membrană dens colorată, cu cromatină abundentă adunată în bloc în centrul nucleilor (aspect de „ochi de bufniță").

Leziunile granulomului Aschoff sînt ireversibile și evoluează spre cicatrizare (înlocuire cu țesut fibros) care se face foarte lent, în ani pînă la zeci de ani.

În coree au fost uneori descrise leziuni inflamatorii exsudative care afectează căile cortico-striate realizînd o meningo-encefalită reumatică a nucleilor caudat și putamen. Aceasta este complet reversibilă fără tratament în 8—15 săptămîni, în medie 13 săptămîni.

3.11.2.4. MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice cele mai pregnante ale RAA sînt cele determinate de artrită, cardită și coree. Fiecare semn și simptom poate fi ușor, moderat sau sever și severitatea fiecăruia poate avea variații independente față de celelalte. Astfel, cardita severă poate fi asociată cu artrita minimă sau absența artritei și viceversa.

* Baza studiilor anatomopatologice în RAA a fost făcută în trecut, cînd din lipsa mijloacelor terapeutice, atacul acut de reumatism era grevat de o mortalitate relativ crescută. Astăzi atacul acut se vindecă 100%. Considerăm totuși utilă trecerea în revistă a aspectelor histopatologice pentru a oferi o viziune de ansamblu mai completă asupra evoluției procesului inflamator din această boală.

Din cauză că manifestările clinice ale RAA sînt atît de variabile, nici una nefiind specifică, Jones (1944) a imaginat o serie de criterii care se constituie într-un ghid util pentru diagnosticul RAA.

Tabelul 3.58

Criteriile lui Jones

Manifestările clinice și de laborator ale RAA

Manifestări majore	*Manifestări minore*
1. Cardita	1. *Clinice*
2. Poliartrită	— RAA în antecedente sau boală de cord reumatismală
3. Coree	— Artralgii
4. Eritem marginat	— Febră
5. Noduli subcutanați	2. *Laborator*
	— Reactanți de fază acută: VSH crescut, proteină C reactivă, leucocitoză
	— Prelungirea intervalului P—R.

Dovada infecției streptococice în antecedente (ASLO crescut, sau alți anticorpi antistreptococici, culturi faringiene pozitive pentru streptococ grup A, scarlatină recentă).

Tabelul este adoptat după recomandările Cnmitetului Asociației Americane de Cardiologie (Circulation, 32 :664, 1966).

Prezența a două manifestări majore sau a unei manifestări majore și a două minore indică cu mare probabilitate prezența RAA, dacă sînt susținute de evidența unei infecții streptococice precedente. Absența acesteia din urmă poate exclude diagnosticul, cu excepția situației că RAA este descoperit pentru prima dată după o lungă perioadă de latență de la infecția streptococică antecedentă, ca în coreea Sydenham. Deși de obicei există un istoric de infecție streptococică faringiană care precede atacul acut de reumatism, uneori aceasta poate fi ușoară încît scapă atenției bolnavului sau medicului. Într-adevăr, un număr de bolnavi nu reclamă o faringită recentă. Intervalul între faringită și debutul RAA este numit *perioadă de latență*. Aceasta durează între 1 și 5 săptămîni. În acest timp bolnavul nu are nici un semn sau simptom de boală. În unele ocazii totuși examenele de laborator pot evidenția activitatea reumatismală.

Debutul RAA, cu semne și simptome caracteristice, este de obicei brusc, dar poate fi și insidios. În acest din urmă caz, diagnosticul depinde de urmărirea evoluției clinice și interpretarea corectă a datelor de laborator. De obicei primele simptome sînt febra și durerile articulare. În cazurile severe febra poate fi ridicată și persistentă, dar mult mai frecvent ea este moderată, adesea stare subfebrilă. Congestia faringiană lipsește de obicei. Epistaxisul este frecvent atît la debut cît și în perioada acută a bolii și uneori este abundent. Durerile abdominale, adesea severe, sînt frecvente la copil, uneori însoțite de vărsături. Localizarea durerilor în abdomenul inferior, cu semne tranzitorii de iritație peritoneală, poate creea confuzii cu apendicita.

Artrita. Artrita din RAA poate afecta mai multe articulații, dar elementul caracteristic îl constituie aspectul *migrator:* inflamația apărută la prima

articulație diminuă în timp ce sînt „prinse" alte articulații. Durata afectării unei articulații nu depășește de obicei 72 de ore, iar toată simptomatologia articulară, durează 2—4 săptămîni. Artrita este rapid influențată de tratamentul antiinflamator care nu trebuie aplicat pînă cînd nu avem siguranța diagnosticului. Tratamentul simptomatic cu analgezice poate îndepărta durerile articulare fără a masca evoluția migratoare care este de mare ajutor pentru precizarea diagnosticului de RAA. Cel mai frecvent sînt afectate articulațiile mari ale extremităților, dar sînt potențial susceptibile toate articulațiile: intervertebrale, sternoclaviculară, temporomandibulară ș. a.

Manifestările artritei pot fi ușoare, cu vag disconfort în articulațiile extremităților, sau severe. Cînd artrita este severă, tegumentul de deasupra articulației este roșu, cu căldură locală, articulația este tumefiată și de obicei cu lichid în interiorul cavității articulare. Mișcarea pasivă sau activă în articulație este extrem de dureroasă. În astfel de cazuri lichidul intraarticular este tulbure și conține leucocite (60—90% polinucleare) indicînd reacție inflamatorie, dar culturile sînt sterile.

Deși mai rar, artrita poate să nu afecteze mai multe articulații. S-au observat cazuri în care artrita poate persista o perioadă prelungită la o singură articulație, cu semne minime de artrită la alte articulații. De obicei există diferențe între tipul de artrită la copilul mic față de școlar și adolescent. Artrita francă este mai puțin obișnuită la copiii între 4 și 6 ani. La aceștia pot fi notate numai dureri articulare moderate sau dureri vagi localizate la extremități, interpretate în trecut ca „dureri de creștere". Astfel de simptome, însoțite de febră moderată, sugerează o formă ușoară de boală, dar examinarea cordului poate evidenția cardită severă. Există forme clinice de reumatism fără nici o evidență a vreunei afectări articulare; forma abarticulară de boală este întîlnită la vîrste mici, sub 5 ani.

Cardita. Incidența carditei în atacul acut inițial de R.A.A. variază între 40—51%. Sursele de referință și selecția materialului clinic influențează în mare măsură statisticile. Afectarea cardiacă poate apare și în formele ușoare de reumatism articular—acut. Riscul afectării cardiace în cursul atacului acut de R.A.A. nu este același pentru toți bolnavii, ci el este predeterminat (imunitate încrucișată între glicoproteina țesutului miocardic și componenta parietală a streptococului). Absența afectării cardiace la primul atac exclude aproape această determinare în cursul atacurilor ulterioare.

În forma sa cea mai severă, cardita reumatismală poate determina moartea în timpul atacului acut prin insuficiență cardiacă ireductibilă. De obicei ea este mai puțin gravă și efectul predominent al procesului inflamator al structurilor cardiace constă în dezvoltarea, în timp, a cicatricilor valvulare. În contrast cu seriozitatea prognosticului său, cardita reumatică nu determină de obicei simptomatologie prin ea însăși. Ea este diagnosticată în cursul examinării unui bolnav cu artrită sau coree care îndreaptă atenția medicului către auscultarea cordului unde se depistează de obicei prezența suflurilor cardietei reumatice. Dacă lipsesc alte simptome sau semne clinice al R.A.A. sau dacă afectarea cardiacă nu este suficient de severă pentru a determina insuficiență cardiacă, durere pericardică sau febră prelungită, cardita rămîne adesea nediagnosticată. Bolnavii cu cardită nediagnosticată pot fi găsiți mai tîrziu cu cardită reumatică cronică, fără a avea adesea istoric de atac reumatismal anterior.

Criteriile majore pentru diagnosticul clinic al carditei în cursul atacului acut de reumatism sînt: *1) suflu cardiac cu caracter organic,* care nu există anterior atacului; *2) mărirea cordului; 3) insuficiență cardiacă congestivă; 4) frecătură pericardică sau alte semne de pericardită.* La bolnavul cu reumatism activ, oricare dintre acestea justifică, fără discuție, diagnosticul de cardită.

Existența endocarditei reumatismale se poate afirma în prezența următoarelor semne: *1.* Alterarea zgomotelor cardiace: asurzirea zgomotului I la mitrală, apoi întărirea zgomotului I care devine sec și dur. *2.* Apariția unor sufluri (neexistente pînă atunci) cu condiția unei auscultații corecte și repetate. *3.* Schimbarea caracterelor unor sufluri preexistente (timbru, înălțime) constituie criteriu de organicitate.

Suflurile semnifică de obicei prezența endocarditei reumatismale. Leziunile endocardului se localizează cu predilecție la valve (70% la mitrală, 22% leziuni asociate mitrale și aortice, 10% leziuni izolate ale valvei aortice). Valva tricuspidă este rar afectată iar leziunile valvei pulmonare sînt excepțional de rare. Mult mai rar leziunile se extind la endocardul parietal. Suflurile organice sînt invariabil prezente în cardita reumatismală aparentă clinic. Se admite în literatură că afectarea celorlalte straturi ale cordului este totdeauna asociată cu endocardita; în R.A.A. nu există miocardită sau pericardită izolată. Suflurile de endocardită pot uneori să nu fie auzite în caz de tahicardie accentuată, de scădere marcată a debitului cardiac în insuficiența cardiacă congestivă severă, sau în prezența frecăturilor pericardice care le pot masca.

Cel mai frecvent suflu este *suflul sistolic mitral* determinat de regurgitarea mitrală datorită inflamației și edemului valvei. El apare precoce în cursul bolii, chiar în afectări cardiace ușoare, putînd constitui adesea singurul semn de existență a carditei. Suflul sistolic apical poate fi însă expresia insuficienței mitrale funcționale, consecința dilatării inelului mitral și alterării inflamatorii a mușchilor papilari și cordajelor tendinoase în cadrul miocarditei reumatismale (insuficiență mitrală „miocardică"). Suflul sistolic de endocardită poate fi de asemenea greu de distins de un suflu funcțional atît de des auzit la copil și adolescent. Diferențierea are o deosebită importanță și necesită multă experiență în auscultarea cordului la copil, precum și auscultarea repetată, urmărirea bolnavului în timp. Un suflu sistolic funcțional se poate accentua în anumite circumstanțe cum sînt febra sau durerea, fapt care poate fi interpretat în mod greșit ca suflu organic „în schimbare". Tratamentul antiinflamator și repausul la pat, care suprimă febra și durerea, au ca efect reducerea rapidă a intensității suflului funcțional, în timp ce un suflu organic devine mai clar în cursul evoluției, iar dacă dispare, aceasta se întîmplă după o perioadă mult mai lungă de timp (săptămîni sau luni). Suflul sistolic de insuficiență mitrală reumatismală se aude mai bine la vîrful cordului, este de obicei de gradul 3 sau mai mare pe scara de 6 intensități (Freeman — Levine) și are tonalitate înaltă. Anschütz (1968) recomandă următoarele criterii pentru afirmarea insuficienței mitrale reumatismale: *1)* intensitatea suflului să fie de cel puțin gradul 2 pe scara Levine — Freeman; *2)* durata holosistolică; *3)* propagarea în axilă; *4)* nu se modifică cu respirația sau schimbarea poziției; *5)* intensitatea maximă la vîrful inimii; 6) caracter suflant și tonalitate înaltă; *7)* mărirea radiologică a atriului sting sau ventriculului sting; *8)* modificări electrocardiografice.

Un suflu caracteristic care însoțește regurgitarea mitrală în cardita reumatismală este *suflul medio-diastolic apical* (suflu Carey—Coombs). El debutează imediat după zgomotul al III-lea al cordului și se termină înaintea zgomotului I, este tranzitoriu, are tonalitatea joasă și poate fi ușor nesesizat. Incidența lui este mai redusă decît cea a suflului sistolic apical, dar prezența acestui suflu în asociere cu suflul sistolic de regurgitate mitrală fac diagnosticul de „valvulită mitrală" mult mai precis, avînd totodată și o semnificație prognostică considerabilă, riscul valvulopatiei permanente fiind mai mare la bolnavii care au și acest suflu. Suflul mezo-diastolic apical nu trebuie confundat cu *uruitura diastolică (presistolică)* din stenoza mitrală. Prezența acesteia din urmă în timpul atacului de reumatism semnifică preexistența valvulopatiei cronice constituite, deci a unor atacuri anterioare de RAA (cu cel puțin 9—12 luni înaintea atacului actual), chiar dacă acestea au putut trece nediagnosticate.

Suflul diastolic cu caracter „dulce", aspirativ, auscultat la bază și pe marginea stîngă a sternului, denotă insuficiență aortică. Frecvența apariției acestui suflu în cursul atacului acut este de numai 1/3 din cea a sufluri-lor mitrale. Suflul diastolic aortic poate fi auzit cu intermitență, în funcție de variațiile debitului cardiac.

Un suflu sistolic la bază auzit uneori la copil în cursul atacului de reumatism, este un suflu funcțional determinat de ejecția sîngelui în vasele mari de la baza cordului, are durată scurtă și nu trebuie confundat cu suflul din stenoza aortică, sechelă tardivă și excepțional de rară a R.A.A.

Cardiomegalia rezultă din dilatarea cordului, în special a atriului stîng și constituie una dintre cele mai fidele expresii clinice ale miocarditei reumatismale. În prezența sufluri-lor, gradul măririi cordului reflectă severitatea carditei. Cardiomegalia se întîlnește la aproximativ jumătate din bolnavii cu cardită reumatismală. Miocardita reumatismală frustă se traduce prin asurzirea zgomotului I, tahicardie disproporționată în raport cu febra, embriocardie, ritm de galop presistolic sau protodiastolic. Unii clinicieni neagă orice corespondent clinic termenului de miocardită care, după părerea lor, este doar o constatare histologică.

Insuficiența cardiacă congestivă este o manifestare comună, dar cea mai severă a carditei reumatismale. Ea a fost raportată la aproximativ 5—10% din cazuri în cursul primului atac de cardită reumatismală. Frecvența și gravitatea insuficienței cardiace sînt considerabil mai mari în cursul recurențelor decît în atacul reumatic primar. Ritmul de galop asociat cu regurgitarea mitrală pot determina un șoc apexian puternic, hiperchinetic, haotic, care se traduce pe plan subiectiv prin palpitații caracteristice. La fel de caracteristice sînt hepatomegalia dureroasă cu reflux hepato-jugular, cianoza buzelor și extremităților, precum și simptomele respiratorii, dispnee și tuse. Examenul radiologic evidențiază congestie vasculară pulmonară și edem care se traduc prin opacități difuze situate predominant perihilar. Aceste semne pot ridica problema pneumonitei reumatice, mai ales în formele severe de boală. Tahipneea și hiperpneea determinate de administrarea de salicilat nu trebuie interpretate eronat ca semne de insuficiență ventriculară stîngă. Bolnavii cu cardită reumatismală trebuie examinați sistematic și frecvent pentru depistarea semnelor de insuficiență cardiacă care se poate instala insidios în timpul atacului acut.

Pericardita diagnosticată prin examen clinic a fost raportată la 5—10% din bolnavii cu atac acut de reumatism. Examenul echografic a făcut ca acest

procent să crească. În fața unui cord mare, trebuie diferențiată componenta miocardică de cea pericardiacă. Uneori predomină pericardita (cantitate moderată sau mare de lichid); în aceste cazuri, revenirea la normal a dimensiunilor cordului, după vindecare, se va face mult mai rapid. În alte cazuri, pericardita poate fi doar un aspect minor al insuficienței cardiace grave datorită miocarditei severe, situație în care bolnavii rămîn de obicei purtătorii unei cardiomegalii permanente.

Tulburările de ritm. Întîrzierea conducerii atrio-ventriculare apare foarte frecvent în timpul atacului acut de reumatism și nu indică în mod necesar prezența carditei. Prelungirea intervalului P—R apare cu aceeași frecvență în poliartritele neasociate cu cardită ca și în formele cu afectare cardiacă. În majoritatea cazurilor întîrzierea conducerii atrio-ventriculare este rapid reversibilă la administrarea de atropină, sugerînd că acest fenomen se datorește mai degrabă efectelor farmacodinamice ale procesului inflamator asupra conducerii atrio-ventriculare decît unei leziuni inflamatorii sau fibrozei cicatriciale a sistemului de conducere. Întîrzierea conducerii atrio-ventriculare poate fi suficient de severă pentru a produce bloc de gradul II sau chiar bloc atrio-ventricular complet, dar acestea sînt de obicei rapid reversibile. Electocardiograma nu arată modificări caracteristice în cardita din atacul de reumatism, din acest motiv diagnosticul de cardită nu trebuie pus numai pe baza modificărilor electrocardiografice. Electrocardiograma nu are valoare prognostică.

3.11.2.5. EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL CARDITEI REUMATISMALE

În formele de RAA cu cardită, aceasta apare devreme în cursul atacului acut, în intervalul primelor 3—4 săptămîni. Dintre bolnavii care fac cardită, aproximativ 3/4 au suflu sistolic detectabil din prima săptămînă de boală. La aproximativ 95% cardita se evidențiază în primele 3 luni. Durata medie a atacului de RAA este de 3 luni. Cînd este prezentă cardita severă, activitatea reumatică clinică se poate prelungi pînă la 6 luni, acestea fiind clasificate drept forme prelungite sau „cronice" de RAA.

Vîrsta bolnavului la debutul bolii și severitatea carditei influențează cronicizarea ei. Cardita apare cu incidență crescută la vîrste mai mici; la copiii sub 3 ani care fac RAA incidența carditei este de 90%. Incidența carditei descrește la aproximativ 1/3 la grupa de vîrstă 14—17 ani, iar peste vîrsta de 25 ani cardita apare doar ocazional. Carditele ușoare se vindecă de obicei mai repede. Carditele severe prelungesc durata atacului acut, determină cardiomegalie persistentă, boală valvulară persistentă (cronică) și insuficiență cardiacă recurentă, uneori intractabilă.

Bolnavii fără sufluri cardiace în cursul atacului acut primar, virtual, nu vor face cardită în următorii 5—10 ani. Dintre bolnavii cu cardită ușoară 82% au cordul normal în următorii 5 ani și 70% în următorii 10 ani. Bolnavii cu cardită severă la atacul inițial au prognostic nefavorabil, în 70% din cazuri vindecarea fiind incompletă cu cardiomegalie reziduală și valvulopatie cronică.

Recurențele atacului acut de reumatism sînt mai frecvente la bolnavii cu afectare cardiacă. Prezența sau absența carditei reumatice este unul din factorii majori care influențează raportul atac reumatic/infecție streptoco-

cică (R/I). Rata recurențelor la copiii cu cardită reumatismală și cardiomegalie reziduală este de 43%, la copiii cu cardită fără cardiomegalie este de 27%, în timp ce la bolnavii fără cardită este de numai 10%.

Recurențele RAA pot fi prevenite în mod eficient prin profilaxia cu penicilină a infecțiilor streptococice. Bolnavii cu cardită reumatismală cronică, cu sau fără cardiomegalie, trebuie supuși profilaxiei infecției streptococice toată viața.

Unele deteriorări progresive, prin continuarea inflamației în bolile valvulare reumatismale, nu par să fie în legătură cu procesul reumatic inițial sau cu recurențele reumatismale. Insuficiența cardiacă congestivă recurentă poate induce modificări histologice miocardice, distrofie grasă și fibroză progresivă. Endocardul, în special cel atrial stîng, este expus formării de trombi, iar atriul stîng suferă dilatare progresivă. Profilaxia antistreptococică corectă și observația prelungită a bolnavilor cu cardită reumatismală au dus la concluzia că cel puțin unele dintre modificările cardiace progresive, cronice, s-ar putea datori altor factori decît inflamației reumatice persistente sau recurente.

Bolnavii cu cardiopatie reumatismală cronică trebuie supuși profilaxiei endocarditei bacteriene.

Eritemul marginat. Eritemul marginat sau circinat al pielii este una dintre manifestările caracteristice ale atacului acut de reumatism și apare la copil în 10 pînă la 20% din cazuri. Din cauza caracterului său migrator eritemul marginat trece adesea neobservat dacă nu se face examenul complet al bolnavului. Este un tip de eritem multiform nepruriginos, care constă din leziuni aspre, cu margine circulară și o arie clară centrală, care pot fi distribuite la extremități, trunchi și uneori față și care se extind centrifug. La presiunea tegumentului, eritemul pălește și poate fi tranzitor, dispărînd și reapărînd mai tîrziu în aceleași locuri.

Nodulii reumatici subcutanați. Nodulii subcutanați sînt caracteristici pentru RAA, dar în ultimii ani apar mult mai rar. Ei sînt formațiuni noduläre dure, nedureroase, care apar deasupra proeminențelor osoase ale diferitelor articulații și tendoane, la extremități, deasupra apofizelor spinoase ale coloanei vertebrale și regiunea occipitală. Nodulii sînt mobili pe planurile subiacente, iar tegumentul se mișcă liber deasupra lor. Apar de obicei pe suprafețele de extensie ale articulațiilor. Prin flectarea articulației care pune tegumentul sub tensiune, nodulii sînt mai ușor vizibili. Dacă sînt numeroși, nodulii pot avea distribuție simetrică. Nodulii reumatici sînt mai frecvent întîlniți în formele de RAA cu afectare cardiacă severă.

3.11.2.6. COREEA SYDENHAM

Coreea poate apărea concomitent cu alte simptome de RAA, dar de cele mai multe ori apare izolat, ca singura manifestare a bolii. Coreea are tendința de a apărea tardiv în cursul evoluției reumatismului, uneori după o perioadă de 6 luni de la infecția streptococică, dar de obicei apare mai devreme, după 2—3 luni. Bolnavii cu coree pot să fi avut un atac acut precedent ușor de recunoscut de artrită și cardită, dar fiind o manifestare tardivă, în momentul apariției coreei celelalte manifestări ale procesului inflamator au dispărut. În această situație și examenele de laborator sînt normale.

Nu rareori coreea apare la bolnavi care nu au avut nici un semn anterior de boală. Este probabil că acești bolnavi au suferit un atac acut de reumatism în antecedente care a scăpat nediagnosticat clinic. Acesta este motivul pentru care la bolnavii cu așa numită „coree pură" (aproximativ 50% din cazuri), se depistează frecvent cardiopatie reumatismală. Un procent crescut dintre bolnavii cu coree au prezentat în timp semne de valvulopatie cronică (în special stenoză mitrală), deși nu făcuseră ulterior noi atacuri de RAA. Valvulopatia s-a constatat la 3% din cazuri la un an după coree și la peste 23% din cazuri la un interval de 12—20 ani de la coree (statistica lui Bland).

Debutul coreei este de obicei insidios, părinții observînd stîngăcii la executarea unor gesturi obișnuite, care sînt atribuite lipsei de atenție, de exemplu împrăștierea mîncării din lingură sau scăparea obiectelor din mînă. Chiar apariția unor mișcări involuntare lipsite de scop ale extremităților pot fi minimalizate și interpretate ca nervozitate. Pe măsură ce boala progresează mișcările necontrolate și neregulate devin evidente, indubitabile. Ele se pot extinde cuprinzînd mai multe segmente ale extremităților precum și alte zone: limba, musculatura feței. Severitatea este variabilă de la moderată, cînd bolnavul are doar mișcări involuntare minime observate numai la o inspecție atentă, pînă la mișcări violente sau activitate involuntară continuă cu totala incapacitate a controlului și necesitatea protejării bolnavului față de autorăniri. În cazurile moderate, este afectată orice activitate care necesită o coordonare mai de finețe ca scrisul sau alimentarea. Scrisul devine dezordonat, tremurat, „scris urît" (proba scrisului este utilă, atît pentru diagnostic cît și pentru urmărirea evoluției). Mișcările nu sînt ritmice și repetitive, ci bruște și imprevizibile. Bolnavul nu poate efectua o contractură musculară tetanică. Mișcările dispar în somn. Ocazional, activitatea coreică poate fi limitată numai la un hemicorp. Bolnavii cu coree au instabilitate emoțională manifestată prin crize nemotivate de rîs sau plîns, la care se asociază tulburări ale somnului. Examenul obiectiv evidențiază de obicei hipotonie musculară generalizată cu reflexe osteotendinoase vii. Boala este mai frecventă la fete în vîrstă de 11—15 ani.

Alte manifestări clinice ale RAA. Printre alte manifestări clinice ale RAA, amintim pneumonia reumatismală care apare la unii bolnavi cu reumatism sever și care în ultimii ani nu a mai fost văzută, probabil din cauză că reumatismul însuși îmbracă forme clinice mai puțin severe ca în trecut. Cînd apare, pneumonia este greu de diagnosticat clinic, în special dacă este suprapusă peste insuficiența cardiacă.

3.11.2.7. EXAMENE DE LABORATOR

Hematologie. În reumatism nu există modificări caracteristice ale formulei leucocitare. Leucocitoza este frecventă dar nu todeauna prezentă, cu valori între 12 000—20 000/mmc, cu un procent crescut de polimorfonucleare. Frecvent este întîlnit un grad moderat de anemie, anemia este normocromă, cu reducerea proporțională a concentrației hemoglobinei și numărului eritrocitelor și persistă pe toată perioada activității reumatice. Pierderea de sînge prin epistaxis recurent sau/și abundent poate antrena anemie severă.

Examenul de urină. În faza acută a bolii poate apare un grad moderat de proteinurie și un număr crescut de hematii și leucocite în urină. Rareori

aceste anomalii sînt tot atît de importante ca în glomerulonefrită. Cînd totuşi sînt foarte exprimate, trebuie avută în vedere asocierea RAA cu glomerulonefrita, dar această eventualitate este extrem de rară.

3.11.2.7.1. Dovada infecţiei streptococice anterioare

Informaţia de laborator cea mai importantă pentru stabilirea diagnosticului RAA este cea care dovedeşte existenţa unei faringite streptococice anterioare. Detectarea streptococului beta-hemolitic grupa A în culturile faringiene este de ajutor din acest punt de vedere, dar de mai mare utilitate este detectarea serologică a anticorpilor antistreptococici care constituie un indicator sigur al unei infecţii streptococice anterioare. Din cauză că streptococii care determină infecţia iniţială pot persista mai multe săptămîni în faringe în condiţiile în care nu s-a făcut tratament antimicrobian sau acesta a fost inadecvat, cultura faringiană poate detecta streptococi infectanţi grupa A la debutul atacului acut de reumatism. Avînd în vedere însă că 5 pînă la 30% din populaţia sănătoasă poate fi purtătoare de streptococ grupa A în faringe în cursul sezonului de boli respiratorii, constatarea streptococului în faringele bolnavilor de reumatism nu reprezintă un indicator sigur al unei faringite acute streptococice precedente. Cu toate acestea culturile faringiene sînt utile şi trebuie făcute în toate cazurile. Cînd bolnavul are culturi faringiene negative, este adesea posibil ca streptococul grup A să fie izolat la alţi membri ai familiei, indiciu al unei răspîndiri recente intrafamiliale a acestuia.

Informaţia cea mai utilă, care indică o infecţie streptococică recentă este oferită de detectarea anticorpilor serici împotriva antigenelor streptococului. Testul de cea mai largă folosire este determinarea ASLO. Constatarea creşterii în dinamică a anticorpilor ASLO în interval de 1—3 săptămîni, reprezintă singura dovadă sigură a infecţiei streptococice recente. Determinarea titrului ASLO la cîteva zile de la debutul RAA poate arăta valori mai mici decît cele constatate după cîteva săptămîni de la debut. Nu rareori totuşi titrul ASLO poate atinge valori maxime de la prima determinare, astfel încît nu se poate detecta creşterea în dinamică a acestuia, În aceste situaţii valorile titrului ASLO trebuie să fie cel puţin 250 u Todd la adult şi cel puţin 333 u Todd la copilul peste 5 ani, pentru a putea fi acceptat ca dovadă a unei infecţii streptococice precedente. De obicei există un număr de indivizi din rîndul populaţiei sănătoase care au avut o infecţie streptococică cu cîtva timp în urmă şi care au titrul ASLO de 250—333 u Todd. Aproximativ 15—20% din bolnavii cu reumatism şi aproape toţi bolnavii care au ca singură manifestare coreea au titrul ASLO normal sau la limită. În aceste cazuri este foarte util să se folosească determinarea altor anticorpi antistreptococici. Testul anti-DNA-zei B este unanim acceptat ca cel de al doilea test de evidenţiere a anticorpilor. Cînd se folosesc ambele teste este posibil să se obţină dovada infecţiei streptococice anterioare în aproape toate cazurile de reumatism.

Un alt test serologic care va putea fi folosit pe scară largă în viitor, se bazează pe constatarea că aproape toţi bolnavii cu reumatism poststreptococic au anticorpi serici, uşor detectabili, care reacţionează cu ţesutul muscular, inclusiv cel cardiac, în timp ce aceşti anticorpi lipsesc sau se află în

concentraţie foarte redusă în serul bolnavilor cu boli reumatice de altă natură. Această constatare sugerează natura specifică a acestor anticorpi, precum şi utilitatea determinării lor pentru diagnosticul diferenţial al RAA.

3.11.2.7.2. Alte examene de laborator

În RAA, *viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)* este crescută şi *proteina C reactivă* este pozitivă dar aceste constatări nu sînt specifice şi nu servesc la diferenţierea RAA de alte boli inflamatorii. Totuşi valori normale ale VSH-ului şi proteina C reactivă negativă exclud activitatea reumatismală. VSH-ul, cînd este corect executat, este totdeauna net crescut în toate cazurile de atac acut de reumatism, cu excepţia bolnavilor care au ca singură manifestare coreea sau au şi alte boli concomitente ca anemia falciformă sau afibrinogenemia, cazuri excepţional de rare. VSH-ul poate avea de asemenea valori scăzute în RAA cu insuficienţă cardiacă la debut, caz în care valorile cresc după rezolvarea insuficienţei cardiace. În aceste situaţii totuşi proteina C reactivă este pozitivă de la început.

3.11.2.8. DIAGNOSTIC POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

Un istoric de faringită sau anginâ acută severă în antecedentele recente, prezenţa poliartritei migratoare, carditei, febrei şi titrului ASLO crescut constituie combinaţia clasică de semne şi simptome în prezenţa cărora se pune diagnosticul de RAA. Dar adesea situaţia nu este atît de clară. *Nu există un test de laborator specific pentru RAA*. Diferitele manifestări majore ale RAA care au fost descrise, sînt considerate că fac parte din tabloul clinic al aceleiaşi boli, deoarece ele apar împreună cu o frecvenţă care exclude posibilitatea asocierii lor întîmplătoare. Din cauză că ele pot apare izolat sau în diferite combinaţii la oricare dintre bolnavi, criteriile propuse de Jones constituie un ghid de diagnostic. Aceste criterii sînt utile numai pentru diagnosticul atacului acut sau în stadii precoce ale bolii. Dar orice combinaţie a acestor criterii poate apare şi la bolnavi cu alte afecţiuni. Acesta este motivul pentru care accentul este plasat asupra susţinerii evidenţei infecţiei streptococice în antecedentele recente. Cînd reuşim să dovedim aceasta, diagnosticul înclină în favoarea RAA şi pot fi îndepărtate alte boli ale ţesutului conjunctiv care mimează RAA. Desemnarea diferitelor manifestări ca majore sau minore are la bază importanţa pentru diagnostic a fiecăreia dintre ele. Numai o manifestare majoră asociată cu orice combinaţie de manifestări minore sugerează un posibil reumatism acut cu obligaţia dovezii infecţiei streptococice antecedente. În lipsa acesteia trebuie luată în considerare posibilitatea altor boli. În multe cazuri, utilitatea cea mai mare a criteriilor lui Jones constă în valoarea lor pentru evitarea supradiagnosticului. De exemplu, nu rareori după o infecţie streptococică bolnavii pot acuza dureri vagi şi difuze în extremităţi, o viteză de sedimentare a hematiilor crescută şi febră moderată. Urmărirea atentă a acestor bolnavi nu a relevat apariţia ulterioară a carditei reumatismale. De aceea diagnosticul RAA trebuie făcut cu multă grijă şi numai cînd deţinem dovada clară a uneia sau mai multor manifestări majore. Cînd există dubii, din cauză că simptomele sînt uşoare, trebuie evitat tratamentul cu aspirină şi/sau corticosteroizi pînă cînd avem

dovada clară a bolii. Tratamentul antiinflamator administrat precoce într-un caz îndoielnic, poate deprima activitatea bolii astfel încît nu mai apar semne și simptome clare.

Artrita reumatoidă juvenilă (ARJ) și lupusul eritematos sistemic (LES) la debut, pot mima RAA. Dacă anticorpii antistreptococici sînt crescuți, poate fi luat în considerare diagnosticul de RAA pînă cînd testele specifice de diagnostic pentru altă boală sînt clar pozitive. De obicei evoluția în timp servește pentru excluderea diagnosticului de RAA prin apariția elementelor clinice distinctive și specifice ARJ și LES.

Endocardita bacteriană care poate apare la bolnavi cu valvulopatie de etiologie reumatismală, realizează adesea un tablou clinic aproape de nediferențiat de recurența reumatismului. În endocardită durerile vagi difuze în extremități sînt mult mai frecvente decît artrita, dar aceste simptome, alături de febră și astenie, apărute la un reumatic cunoscut, sînt suficiente pentru a sugera recurența reumatismului. Dificultățile sînt sporite de faptul că în unele cazuri de endocardită nu este posibilă izolarea germenului în hemoculturi. Peteșiile caracteristice și emboliile septice din edocardită sînt de ajutor pentru diagnostic.

Așa numita pericardită idiopatică benignă, asociată adesea cu infecția cu virus Coxsackie este de nediferențiat în faza acută de cazurile de RAA în care manifestarea majoră este pericardita. Diagnosticul de pericardită acută idiopatică se pune în primul rînd pe eliminarea altor cauze posibile și pe vindecarea completă, fără leziuni reziduale. Astfel, diagnosticul final este făcut adesea numai retroactiv și poate rămîne uneori incert din cauză că și pericardita reumatismală, cu interesare minimă a miocardului și endocardului se poate comporta într-un mod similar.

Febra, artrita și reactanții de fază acută pozitivi pot apare și în *artritele bacteriene, boala serului, endocardita bacteriană* și *leucemia acută aleucemică*. În astfel de cazuri, în care există confuzie inițială, numai urmărirea atentă a evoluției clinice, examenul fizic zilnic și evoluția examenelor de laborator, pot exclude RAA.

Artrita monoarticulară persistentă fără alte manifestări majore de RAA, nu este de obicei de etiologie reumatismală ci trebuie luate în discuție *osteomielita, traumatismele locale, epifizita femurală, epifizita tibială anterioară (boala Osgood-Schlatter), osteocondrita.*

În prezența afectării cardiace trebuie făcut diagnosticul diferențial cu *o boală congenitală de cord preexistentă, mixomul atrial stîng* (asociază suflu sistolic și diastolic, cardiomegalie moderată, febră, reactanți de fază acută pozitivi și uneori artrită!) *miocardita de altă etiologie* (virală). Pericardita izolată trebuie diferențiată de cea de *etiologie tuberculoasă* sau din *bolile de colagen.*

Diagnosticul diferențial al coreei Sydenham trebuie făcut cu *coreea ereditară, coreoatetoza, ticurile, tremorul ereditar, bolile degenerative ale sistemului nervos central, encefalitele, bolile vasculare cerebrale, tumorile cerebrale, intoxicația cu fenotiazină, hipo- și hiperparatiroidismul.*

3.11.2.9. TRATAMENT

Nu există tratament specific al RAA.

Evoluția naturală a atacului acut de reumatism este autolimitată, ea durează de obicei 8—12 săptămîni, iar în cazurile grave 16 săptămîni.

Măsurile terapeutice reușesc doar suprimarea sau diminuarea intensității expresiei clinice a bolii.

A. *Tratamentul curativ.* Tratamentul atacului acut se face prin spitalizarea obligatorie.

Tratamentul curativ este indicat în toate formele clinice ale bolii, inclusiv în cele fruste. Cazurile care se adresează cu întîrziere la medic din cauza necunoașterii sau neglijării atacului reumatismal, datorită discreției semnelor clinice, prezintă dificultăți de încadrare clinică și de stabilire a atitudinii terapeutice.

Tratamentul trebuie adaptat în funcție de forma clinică de boală. El cuprinde: antibioterapia antistreptococică, tratamentul antiinflamator și repausul.

1. *Tratamentul antiinfecțios (antistreptococic).* Toți bolnavii trebuie să facă de la internare *o cură de tratament cu penicilină de 10 zile* pentru eliminarea streptococului betahemolitic din faringe. Aceasta este obligatorie chiar dacă culturile faringiene nu evidențiază prezența streptococului, din cauză că microorganismul poate persista în zone unde rămîne neindentificat, de exemplu în criptele amigdaliene. *Penicilina G cristalină* este antibioticul de elecție, dacă nu există istoric de alergie la penicilină. Ea trebuie administrată parenteral, în injecții intramusculare, în doze de 800.000 u. pe zi la copii sub 12 ani și de 1.200.000 u. pe zi la copii peste 12 ani și adolescenți, timp de 10 zile, doza zilnică fiind divizată în patru prize la interval de 6 ore. Autorii francezi folosesc penicilina G, injectabil intramuscular, 1—2 milioane unități pe zi, în funcție de vîrstă, timp de 10 zile doza zilnică fiind divizată în două prize.

S. Kaplan recomandă *procain-penicilina G* în doză de 600.000—1.200.000 u. pe zi, doza zilnică repartizată în două injecții intramusculare, timp de 10 zile.

Penicilina V orală, administrată în doze de 200.000 u. (125 mg) la interval de 6 ore, doza totală de 800.000 u. pe zi, timp de 10 zile constituie o schemă de tratament acceptabilă dar necesită supraveghere atentă pentru a fi siguri că drogul este luat pe stomacul gol și că doza este primită în întregime. S. Kaplan recomandă penicilina V în doză de 250 mg. la interval de 4—6 ore, timp de 14 zile.

În sfîrșit, o altă schemă recomandă administrarea instramusculară, o singură dată, de *procain-penicilină G sau penicilină G cristalină* în doză de 600 000 u. și de *benzatin-penicilină G* în doză de 600 000 u. de asemenea într-o singură doză.

Dacă există istoric de alergie la penicilină, eventualitate rară la această vîrstă, se recomandă *eritromicina* în doză de 40 mg. pe kg. corp și pe zi, pe cale orală, timp de 10 zile. S. Kaplan recomandă 200 mg eritromicină de patru ori pe zi (800 mg/zi), timp de 14 zile.

Sulfonamidele sub orice formă și tetraciclina sînt total ineficiente și deci contraindicate.

2. *Tratamentul antiinflamator.* Majoritatea manifestărilor clinice ale RAA cedează rapid la tratamentul cu aspirină sau corticosteroizi. După una sau două săptămîni poliartrita și febra dispar, iar reactanții de fază acută revin la valori normale sau aproape normale. Uneori nici febra și nici artrita

nu cedează la doza completă de aspirină și este nevoie de tratamentul cu corticosteroizi pentru a controla manifestările inflamatorii. Mulți clinicieni preferă folosirea de la început a corticosteroizilor la toți bolnavii cu cardită. Această conduită este cu siguranță indicată la bolnavii cu cardită severă și pancardită. Unii preferă întreruperea tratamentului cu corticosteroizi după cîteva săptămîni (2—3) și continuă tratamentul antiinflamator prin înlocuirea acestora cu aspirină. Alți autori recomandă tratamentul continuu cu corticosteroizi pe întreaga perioadă de activitate a bolii, care după cum s-a arătat este predeterminată, 8—12 săptămîni. La majoritatea bolnavilor artrita cedează cu ușurință numai la tratamentul cu aspirină. Este controversat efectul tratamentului cu corticosteroizi asupra prevenirii sechelelor cardiace, chiar dacă folosirea acestora induce o evidentă ameliorare clinică a carditei acute. Cu toate că tratamentul complet și corect reușește în majoritatea cazurilor să elimine toate manifestările clinice și de laborator ale bolii, procesul patologic își continuă neabătut cursul natural. Dacă tratamentul este întrerupt înainte ca acest proces să ia sfîrșit, boala reapare cu toate manifestările clinice.

Aspirina este preferată de autorii anglo-saxoni pentru tratamentul bolnavilor care se încadrează în următoarele eventualități:

— primul atac de RAA a cărui semiologie este dominată de afectare articulară, fără atingere cardiacă;

— recidive ale RAA la bolnavi fără sechele valvulare, deoarece în aceste cazuri riscul afectării valvulare este redus.

Administrarea aspirinei se face pe cale orală; calea intravenoasă nu are nici un avantaj. Doza zilnică de *aspirină este de 100—120 mg/kg*. Este preferabil ca această cantitate să fie administrată divizat în 6 prize. Aspirina trebuia dată în tot intervalul celor 24 de ore, cel puțin în stadiul acut al bolii. Variațiile individuale în ce privește absorbția și excreția aspirinei și eficiența sa terapeutică, necesită reajustarea pe parcurs a dozei, de la caz la caz. Scopul este de a administra cea mai mică doză cu care se obține controlul complet al simptomelor și care ferește de efecte adverse serioase datorite supradozajului. Studii asupra concentrației salicilaților în sînge au arătat că efectul terapeutic optim necesită de obicei o salicilemie de cel puțin 25 mg/100 ml ser. Domeniul terapeutic optim se situează între 2[illegible]— 30 mg/100 ml. Niveluri mai mari decît limita superioară antrenează efecte toxice. Cînd aspirina este administrată concomitent cu prednisonul, este adesea necesar să se crească doza zilnică de aspirină pentru atingerea nivelului terapeutic al salicilemiei. Pe măsură ce se continuă administrarea aspirinei, după întreruperea prednisonului, salicilemia adecvată poate fi realizată cu cantități mai mici de aspirină. Cele mai frecvente manifestări toxice ale aspirinei sînt greturile, vărsăturile și durerile gastrice. Tinitus-ul și afectarea parțială și temporară a auzului pot apare uneori la doza terapeutică. Hiperpneea este determinată de acțiunea de stimulare centrală a respirației și poate antrena alcaloză. Rar apar tulburările metabolice severe din intoxicația acută cu salicilat. În practică, greața și vărsăturile sînt cele mai frecvente complicații care apar la începutul tratamentului cu aspirină. Ele pot fi diminuate prin începerea tratamentului cu o doză de aspirină mai mică care se crește progresiv într-o perioadă de cîteva zile. În cazul în care manifestările toxice ale aspirinei împiedică atingerea nivelului terapeutic

eficient, corticosteroizii oferă alternativa terapeutică abordată. Folosirea bicarbonatului de sodiu pentru reducerea iritației gastrice nu este recomandată deoarece crește excreția de salicilat și interferează cu menținerea unei concentrații antiinflamatorii a acestuia în sînge. Dacă o parte a aspirinei este administrată sub formă de capsule care se dizolvă în intestin, iritația gastrică poate fi redusă într-o oarecare măsură.

Tratamentul cu aspirină poate fi schematizat astfel: a) doza maximă (100—120 mg/kg/zi) se administrează pînă la dispariția manifestărilor clinice, adică timp de aproximativ o săptămînă;

b) apoi doza este scăzută la 60—90 mg/kg/zi, timp de 3—6 săptămîni în absența oricărui semn de cardită, sau 6—8 săptămîni în prezența carditei.

Corticoterapia este preferată de autorii francezi în tratamentul oricărei forme de RAA. Autorii anglo-saxoni admit în general că corticoterapia este indispensabilă la bolnavii cu insuficiență cardiacă și în recidivele activității reumatismale la bolnavii cu sechele cardiace ale unui atac anterior

Corticosteroidul recomandat pentru tratamentul antiinflamator este *prednisonul* pentru efectele sale secundare mult reduse față de alți derivați cortizonici. Nu există un acord deplin asupra dozei de prednison. Procedeul obișnuit este de a se începe cu doze zilnice relativ mari, care se administrează pînă se obține controlul asupra activității bolii (clinice și de laborator), apoi doza se reduce pînă la cantitatea cea mai mică cu care se reușește menținerea efectului realizat. În experiența majorității autorilor, doza zilnică de 1—1,5 mg/kg administrată în 3 sau 4 prize este adecvată pentru stăpînirea rapidă a semnelor inflamatorii. După 2—3 săptămîni de terapie steroidică, continuarea tratamentului antiinflamator se face prin înlocuirea prednisonului cu aspirină, în special la bolnavii fără cardită. Avantajul acestei metode constă în eliminarea efectelor secundare ale terapiei steroidice prelungite. Tratamentul prelungit cu prednison poate duce la complicații cum sînt infecțiile, întîrzierea creșterii, ulcerul gastric și psihozele toxice. Atitudinea comună este de a nu se administra corticoterapie bolnavilor fără semne de cardită. Bolnavii cu cardită ușoară sau medie vor primi corticoterapie, fără a exista însă siguranța superiorității acesteia față de aspirină. Cortico-

Schemă propusă pentru tratamentul antiinflamator al RAA (Stollerman, 1975)

Severitate clinică	Tratament
Artralgie sau artrită moderată, fără cardită+)	Numai analgezice, ex. codeină sau propoxifen
Artrită moderată sau severă, fără cardită, sau cardită cu sau fără cardiomegalie, dar fără insuficiență cardiacă.	Aspirină 90—100 mg/kg corp/zi timp de 2 săptămîni; doze mai mari dacă este necesar; 60—70 mg/kg corp/zi următoarele 6 săptămîni.
Cardită cu insuficiență cardiacă, cu sau fără manifestări articulare.	Prednison 40—60 mg/zi, doze mai mari dacă este necesar; metil-prednisolon succinap de sodiu i. v. în cazuri fulminante; dupt 2—3 săptămîni, scăderea dozei lent în timp de 3 săptămîni. Continuarea tratamentului cu aspirină o lună după întreruperea prednisonului.

(+) Cu condiția obligatorie ca bolnavul să fie corect încadrat în această formă clinică.

terapia constituie indicația majoră în carditele severe cu insuficiență cardiacă. În tratamentul antiinflamator al RAA cu cardită există tendințe diferite. Școala franceză (Donnève și Hayem, 1974) este adepta administrării unor doze mari de prednison, introdus precoce, în cure de lungă durată, variabile cu gravitatea carditei. Școala americană rezervă corticoterapia numai formelor cu cardită severă sau pericardită. Pentru restul formelor clinice recomandă aspirina.

În 1977 Waren Katz recomandă tratament exclusiv cu aspirină în toate formele de RAA fără cardită, în doza cea mai mică ce realizează confortul bolnavului (60—70 mg/kg/zi).

În 1978 Bywaters (citînd studiile lui Taplow) nu găsește diferențe concludente privind leziunile cardiace reziduale la loturi comparative de bolnavi tratați timp de 6—12 săptămîni cu aspirină, ACTH sau simplu repaus la pat.

Din experiența acumulată în tratamentul copiilor cu cardită reumatismală, recomandăm ca în toate aceste cazuri să se prescrie prednisen după următoarele scheme:

1) RAA *cu cardită ușoară sau medie. Tratament antiinflamator cu durata de 8 săptămîni*

Săptămînile I—III	prednison 2 mg/kg/zi, fără a depăși doza de 60—70 mg/zi.
Săptămîna IV	prednison 1,5 mg/kg/zi
Săptămînile V—VI	prednison 1 mg/kg/zi
Săptămîna VII(+	prednison 0,5 mg/kg/zi
Săptămîna VIII	prednison 0,25 mg/kg/zi

(+ Din săptămîna a VII-a prednisonul poate fi administrat discontinuu

2) *RAA cu cardită potențial severă sau severă. Tratament antiinflamator cu durata de 12 săptămîni (10 săptămîni corticoterapie)*

Săptămînile I—III	prednison 2 mg/kg/zi, fără a depăși 70 mg/zi
Săptămînile IV—V	prednison 1,5 mg/kg/zi
Săptămînile VI—VIII	prednison 1 mg/kg/zi
Săptămîna IX(+	prednison 0,5 mg/kg/zi aspirină 80 mg/kg/zi
Săptămîna X	prednison 0,25 mg/kg/zi aspirină 60 mg/kg/zi
Săptămînile XI—XII	aspirină 60 mg/kg/zi

(+ Din săptămîna a IX-a prednisonul poate fi administrat discontinuu, cu administrarea aspirinei în zilele în care nu se dă prednison.

Asocierea corticoterapiei-saliciloterapie poate fi folosită fie sistematic, fie de necesitate. Cu titlu sistematic, S. Kaplan indică următoarea schemă:

a) prednison în doză de 2 mg/kg/zi timp de 2 săpătmîni în absența carditei și 2—4 săptămîni în formele cu cardită severă (cardiomegalie sau insuficiență cardiacă);

b) scăderea progresivă, pînă la oprirea corticoterapiei în interval de o săptămînă; în acest timp se începe saliciloterapia (la începutul ultimei săptămîni de corticoterapie) în doză completă de 90—120 mg/kg/zi;

c) saliciloterapia se continuă 6 săptămîni în forme medii și 12 săptămîni în forme cu cardită severă, cardiomegalie și insuficiență cardiacă.

Alte scheme terapeutice recomandate recent sînt:

— Perelman (1983):

a) tratament de atac cu prednison 2 mg/kg/zi (maximum 80 mg/zi), doză repartizată în 3—4 prize (de preferință în timpul mesei), administrat pînă la normalizarea VSH-ului, ceea ce necesită în medie 8—10 zile; *b)* apoi doza este redusă progresiv (la 3—5 zile) pentru a acoperi o perioadă totală (inclusiv faza de atac) de 6 săptămîni în formele fără cardită și 8—12 săptămîni în formele cu cardită și în funcție de severitatea afectării cardiace.

— S. Kaplan preconizează schema următoare:

a) tratament de atac cu prednison 2 mg/kg/zi, timp de 7—10 zile;

b) apoi 1 mg/kg/zi, timp de 2—3 săptămîni; *c)* scăderea progresivă a dozei în 1—2 săptămîni pînă la oprirea tratamentului, ceea ce acoperă o perioadă medie de 4—6 săptămîni. Tratamentul poate fi prelungit 10—12 săptămîni în formele cu cardită evolutivă.

— Mozziconacci indică următoarea conduită:

a) tratament de atac cu predinison 2 mg/kg/zi, timp de 10 zile;

b) apoi 1 mg/kg/zi, timp de 10 zile;

c) scăderea progresivă a dozelor, pînă la oprirea tratamentului, în interval de 1 săptămînă (durata totală de 1 lună pentru formele pur articulare și de 3 luni pentru formele cu afectare cardiacă.

Oricare ar fi schema adoptată, trebuie avute în vedere cîteva precauții:

a) Dacă bolnavul nu a avut varicelă, trebuie evitat contactul prin măsuri de izolare (risc mare în mediul spitalicesc).

b) Tuberculoza evolutivă este contraindicată clasic pentru corticoterapie, dar aplicarea chimioterapiei antituberculoase permite adesea înlăturarea acestui obstacol; fiecare caz trebuie bine evaluat.

c) Bolnavul trebuie să primească dietă săracă în glucide, lipide și desodată; în practică se suprimă zahărul și produsele zaharoase și nu se adaugă sare în alimente. Regimul trebuie adaptat după evoluția greutății, aspectul bolnavului și tensiunea arterială.

d) Se administrează potasiu per os 25 mEq pentru fiecare 5 mg de prednison. Administrarea de calciu și vitamină D este inutilă.

3. *Repausul* la pat este obligatoriu și trebuie continuat pînă cînd sînt stăpînite manifestările acute de artrită și cardită. Se recomandă următoarea schemă care trebuie adaptată în funcție de forma clinică și evoluția bolii:

a) repaus absolut la pat timp de 2—3 săptămîni, prelungit dacă există semne de afectare cardiacă severă

b) repaus în cameră timp de 2—3 săptămîni, cu repaus la pat 2—3 ore dimineața și 2—3 ore după amiaza;

c) reluarea progresivă a activității în care bolnavul poate reveni la școală după 6—8 săptămîni de la debutul bolii în forme ușoare și 10—16 săptămîni în forme cu atingere cardiacă severă;

Trebuie subliniate cîteva aspecte:

— evitarea repausului la pat excesiv și abuziv prelungit care perturbă profund școlarizarea și afectează psihicul bolnavului; este de altfel greu să fie ținut la pat un copil care se simte bine;

— după perioada acută, reluarea activității poate fi făcută într-un centru de convalescență specializat, dar aceste centre sînt de obicei îndepărtate de domiciliul părinților ceea ce perturbă evident viața familială și afectează psihic copilul care suportă greu separarea.

Tratamentul complementar vizează în principal insuficiența cardiacă. Digitala trebuie administrată inițial în doze mici, deoarece existența miocarditei atrage riscul apariției manifestărilor toxice la doze relativ reduse. Dozele se cresc progresiv, mai rapid sau mai lent, în funcție de evoluția clinică.

Dacă există semne de supraîncărcare vasculară pulmonară, se recomandă începerea corticoterapiei prin administrare de ACTH (20 u/zi) în perfuzie endovenoasă cu cantitate minimă de soluție glucozată 5%, sau Synacthéne-retard (0,5 mg/m²/zi) intramuscular, pentru o perioadă de cîteva zile, după care se introduce prednisonul.

Supravegherea evoluției și rezultatele tratamentului. a) Supravegherea clinică vizează două obiective:

— supravegherea bolii: înregistrarea temperaturii dimineața și seara, examenul clinic zilnic (în special auscultarea cordului);

— supravegherea tratamentului: depistarea semnelor de toxicitate salicilică sau de hipercorticism.

b) Supravegherea biologică:

— supravegherea bolii:

• determinarea VSH-ului după prima săptămînă de tratament (dacă rămîne la valori crescute se face o nouă determinare după cîteva zile), apoi la interval de 2 săptămîni pe toată durata tratamentului. VSH-ul se repetă la 1—2 săptămîni după oprirea tratamentului;

• electrocardiograma;

• radiografia toracică.

Pentru practică nu este util controlul evoluției altor semne biologice de inflamație și nici a titrului ASLO.

— Supravegherea tratamentului:

• determinarea salicilemiei după 48 ore de tratament, apoi după o săptămînă și eventual ulterior.

Rezultatele tratamentului sînt *favorabile*, în marea majoritate a cazurilor reușindu-se jugularea manifestărilor inflamatorii. Evoluția favorabilă poate avea totuși modalități variate. În timp ce manifestările articulare și febra dispar în cîteva zile, cardita este influențată în mod diferit:

1) un suflu *diastolic* este, clasic, definitiv, dar în 20% din cazuri a putut fi constatată dispariția sa; un suflu *sistolic* poate dispare mai ales dacă este de mică intensitate și dacă tratamentul este instituit precoce și în doză suficientă (82% din suflurile discrete dispar, dar numai 30% din cele intense). Suflul sistolic poate persista, dispariția sa făcîndu-se cîteva luni sau ani după atacul acut, chiar dacă este intens (10—20% din suflurile persistente după ieșirea din atacul acut se comportă astfel). Salicilo-terapia nu pare să influențeze evoluția valvulitei. Acțiunea favorabilă a corticoterapiei asupra valvulitei este în general admisă dar încă controversată.

2) Pericardita se vindecă repede și fără sechele, tratamentul cu aspirină și prednison dînd rezultate similare.

3) Miocardita nu este influențată de salicilo-terapie, în timp ce corticoterapia pare a avea, cel puțin în unele cazuri, acțiune favorabilă. Miocardita regresează lent, complet sau cu prețul unei cardiomegalii reziduale.

Semnele biologice de inflamație regresează în 1—3 săptămîni și cel mai adesea VSH-ul se normalizează în 8—10 zile.

După oprirea tratamentului sau în timpul perioadei de scădere a dozelor poate apărea *recăderea* sau *recidiva* procesului reumatic, mai ales dacă tratamentul este oprit intempestiv (după 1—2 săptămîni) sau dacă scăderea dozelor se face prea rapid.

Recăderea este de obicei numai biologică și se caracterizează prin creșterea VSH-ului, eventual a leucocitozei și repozitivarea proteinei C-reactive. Acestea se normalizează de obicei în 1—2 săptămîni, fără tratament sau sub administrare de aspirină timp de cîteva zile (fără a se depăși doza de 100 mg/kg/zi).

Recidiva procesului reumatic este rară. Ea se manifestă prin reapariția febrei, sindromului inflamator biologic, a artralgiilor sau artritei, a manifestărilor de cardită și chiar a pericarditei. În acest caz se impune reintroducerea tratamentului antiinflamator salicilic sau hormonal pentru o perioadă de 3—4 săptămîni, cu descreșterea foarte lentă a dozelor.

După vindecare, bilanțul eventualelor sechele cardiace trebuie făcut după minimum 6 luni. Sechelele cele mai frecvente sînt insuficiența mitrală sau/și aortică și cardiomegalia.

B) *Tratamentul coreei reumatismale.* În toate cazurile de coree trebuie făcută profilaxia recurențelor RAA. Prednisonul sau aspirina nu influențează simptomatologia coreei. Cazurile obișnuite evoluează de la 2—3 săptămîni pînă la cîteva luni, dar în cazuri rare coreea poate dura mai mult. Vindecarea completă constituie regula, fără nici o excepție.

a) Măsuri generale: eliminarea luminii și mișcării excesive și a zgomotelor din camera bolnavului;

— în unele cazuri trebuie luate măsuri pentru prevenirea autorănirilor prin mișcări coreice violente, inclusiv mușcarea limbii.

b) *Tratament simptomatic*, sedativ, se poate face cu:

— fenobarbital 20 mg/an de vîrstă, asociat cu clordelazin 1 mg/kg corp/zi administrate pe cale orală; este un tratament mai vechi dar care continuă să dea rezultate satisfăcătoare.

— Meprobamat (anxiolitic, relaxant al musculaturii scheletice), doza: 4—8 ani: 200—600 mg/zi; 8—15 ani: 400—1 000 mg/zi. Se începe cu doza minimă și se crește progresiv.

— Majeptil (tioproperazină), în doză de 0,1 mg/kg/zi, timp de 3—4 săptămîni (tablete de 30 mg).

— Tioridazin (sin. Melleril, neuroleptic cu acțiune sedativă și anxiolitică importantă), doza la copii de 3—7 ani: 1—2 mg/kg/zi, iar la copii peste 7 ani: 10—25 mg/zi, pînă la 100 mg/zi (dragee mite de 5 mg și forte de 50 mg).

— Haloperidol (derivat de butirofenonă cu acțiune neuroleptică, activ asupra tulburărilor psihice și mișcărilor coreice); doza la copilul peste 5 ani este de 1—4 mg/zi (soluție buvabilă cu dozaj de 2 mg/ml).

— Diazepam (substanță din clasa benzodiazepinelor cu acțiune tranchilizantă, sedativă, anticonvulsivantă și miorelaxantă), doza: 2 mg de 3—4 ori pe zi, pînă la 10 mg/zi (tablete de 2 mg și de 10 mg).

3.11.2.10. PROGNOSTIC

Atacul acut de reumatism se vindecă fără nici o excepție, chiar și formele de cardită severă, datorită efectelor antiinflamatorii ale cortizonului. Prognosticul rămîne totuși sub o triplă amenințare:

1) riscul recăderii bolii reumatismale este cu atît mai mare cu cît bolnavul:

— are vîrstă mai mică,

— se află mai aproape de atacul acut inițial,

— este purtătorul unor sechele valvulare și mai ales al unei cardiomegalii.

2) Constituirea unei valvulopatii cronice, chiar dacă la atacul inițial bolnavul nu avea semne aparente de cardită. Aceasta poate apărea, în anii care urmează atacului, la aproximativ o treime din bolnavi, fără semne evidente de recurență a activității reumatismale.

3) Survenirea unei grefe bacteriene sau a insuficienței cardiace la bolnavii cu sechele valvulare.

Rareori, procesul inflamator reumatismal este rebel la tratamentul corect aplicat. Aceasta se observă mai ales în formele cu cardită severă și se manifestă schematic în două moduri:

1) Uneori rezistența se manifestă în perioada tratamentului de atac: semnele articulare regresează rapid, dar febra și sindromul inflamator biologic persistă sau regresează doar incomplet. Se poate observa continuarea evoluției carditei sau apariția acesteia. În aceste cazuri, prednisonul în doze crescute (pînă la 3 mg/kg/zi) administrat un timp prelungit, chiar dacă apar semne cushingoide, permite stăpînirea procesului inflamator.

2) În general evoluția sub tratament este favorabilă, dar apar numeroase recidive la oprirea tratamentului sau numai la simpla scădere a dozelor. În cursul acestui tip de evoluție, rar se constată constituirea unei cardite, dacă aceasta nu a apărut în timpul atacului inițial, sau agravarea carditei constituite. Cel mai frecvent recidivează pericardita. Aceste *forme prelungite* (care durează mai multe luni) sau "cronice" (peste 9 luni de evoluție) se vindecă în final cu sau fără sechele cardiace.

3.II.2.II. PROFILAXIE

I. Profilaxia primară (înaintea primului atac de RAA) are ca obiectiv prevenirea RAA. Ea se face prin tratamentul anginelor streptococice.

a) *Profilaxia individuală.* Etiologia streptococică a unei angine poate fi suspectată clinic. Numai examenul bacteriologic permite afirmare acestei etiologii, dar el poate fi greu de obținut, durata pînă la obținerea rezultatului culturilor poate fi mare, iar încrederea în rezultatul de laborator nu trebuie să fie totdeauna absolută. Din aceste motive este rațional *să se trateze sistematic orice angină după vîrsta de 4 ani.* Pot fi folosite următoarele scheme:

— Penicilina V orală, 1—2 milioane unități/zi, timp de 7—10 zile.

— Penicilina G cristalină 600 000 u și benzatin-penicilină 600 000 u. injectabil intramuscular în două locuri diferite.

b) *Profilaxia colectivă* are ca scop prevenirea apariției și împiedicarea răspîndirii unei epidemii de angină streptococică. În cazul apariției unor îmbolnăviri de angină streptococică într-o colectivitate, conduita recomandată de Perelman este următoarea:

— bolnavii trebuie tratați cu penicilină V orală în doză terapeutică (vezi profilaxia individuală);

— contacții sănătoși trebuie să primească penicilină V în doză profilactică, adică 200 000 u—400 000 u/zi, divizată în două prize, timp de 7—10 zile.

Prelevarea exsudatului faringian înaintea începerii tratamentului este inutilă.

II. Profilaxia secundară (după primul atac de RAA) are ca scop prevenirea recurențelor. *Profilaxia continuă este cea mai eficientă modalitate de prevenire a recurențelor reumatismale și trebuie aplicată la toți bolnavii cu istoric stabilit de RAA, la cei cu boală de cord reumastismală și la cei cu coree.* Profilaxia se face prin antibioterapie antistreptococică, folosindu-se de regulă penicilina după următoarele scheme:

1. *Benzatin-penicilina G,* administrată pe cale intramusculară, în doză de 1 200 000 u pe lună la copii cu greutatea sub 40 kg și 1 200 000 u la interval de 2 sau 3 săptămîni dacă greutatea depășește 40 kg. La administrarea benzatin-penicilinei pot apare următoarele incidente sau accidente:

— dureri la locul injecției care durează 24 ore, sînt frecvente și adesea vii, copilul refuzînd injecția;

— febră și erupție apărute după administrare, cu durată de la cîteva ore la cîteva zile;

— uneori șoc mortal, observat mai ales la purtătorii unei cardiopatii cu cardiomegalie și la copii sub 12 ani.

Din cauza acestor accidente trebuie evitată administrarea benzatin-penicilinei la următoarele categorii de bolnavi:

— bolnavi cu alergie la acest medicament;

— bolnavi cu cardiomegalie sechelară importantă;

— bolnavi care au prezentat în antecedente un accident, chiar ușor, după injecție (în afară de durere).

2. *Penicilina V* administrată pe cale orală,

a) *în absența cardiomegaliei* se administrează în doză de 200.000—400 000 u/zi, repartizată în două prize;

b) *la bolnavii cu cardiomegalie* doza zilnică este de 500 000—1 000 000 u, în două prize.

Penicilina V are avantajul că fiind administrată pe cale orală este nedureroasă și nu antrenează accidente alergice.Inconvenientul cel mai important constă în nesiguranța administrării regulate (copilul sau familia uită sau neglijează administrarea medicamentului). De aceea penicilina V este prescrisă numai în contraindicații la benzatin-penicilină și la copii excesiv de emotivi.

O alergie la penicilina G nu implică obligatoriu accidente alergice la penicilina V, este totuși preferabil să ne adresăm altui antibiotic.

3. În caz de alergie la penicilină se recomandă *eritromicina* în doză de 200 mg/zi, repartizată în două prize.

Conduita antibioterapiei profilactice. Antibioterapia profilactică se începe în ziua XI-a, la sfîrșitul antibioterapiei curative. Ea este continuată în mod diferențiat:

1. În absența sechelelor cardiace, durata este de minimum 5 ani (90—95% din recidive survin în aceste interval), dar ca este adesea prelungită încît să cuprindă toată durata copilăriei și adolescenței (pînă la 21 ani). La adolescenți și adulți profilaxia nu trebuie întreruptă atît timp cît bolnavul

se află în contact cu grupuri de populație în care incidența episoadelor de infecție streptococică este ridicată (școlari, recruți, profesori, personal medical).

2. La bolnavii cu sechele cardiace profilaxia este continuată toată viața,[+)] din cauza riscului agravării leziunilor valvulare în cursul recurențelor. Contrar celor crezute de obicei, adulții pot face recurențe reumatismale după faringite streptococicce. Studii epidemiologice au arătat clar că boala streptococică se răspîndește în familie și în școală. Medicul trebuie să fie avizat de apariția faringitei streptococice în anturajul bolnavului supus profilaxiei continui. Dacă boala streptococică apare în familie, toți membrii acesteia trebuie tratați cu penicilină în doze adecvate.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BURDEA M., TUDORAN A., STRAT E., MIHALCU FLORICA — Étude des anticorps MAP dans la maladie rhumatismale de l'enfant. *Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol.* 1976, 35, 4, 325.
2. CARAVANO R. — Biologie de l'infection a streptocoque A. *Med. Inf.*, 1971, 8, 498.
3. DUNLAP M. B., HARVEY H. S. — The carrier state and Type. Specific immunity in Streptococcal disease. *Am. J. Dis. Child.* 1967, 114, 3, 229.
4. GEORMĂNEANU M., CIOFU CARMEN, MOISIN L. — Sugestii privind încadrarea sindromului poststreptococic minor în reumatismul articular acut (R.A.A.), *Pediatria* XXXI, 2, 1982, 151.
5. GEORMĂNEANU M., GHERGHINA I., CIOFU CARMEN, ANNELIESE WALTER-ROȘIANU, TIȚEICA MARIA — Imunitatea și bolile imunitare la copil. Ed. Medicală, București, 1983.
6. GEORMĂNEANU M. (red.) — Pediatrie, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1983, 520—531.
7. GERBER M. A., KAPLAN E. L., GASTANADUY A. S., MC. KAY CAROLYN, WANNAMAKER L. M. — The immunologic response to group A streptococcal upper respiratory tract infections in very young Children. *J. Pediatr.*, 1980, 96, 3, 374.
8. GRENIER B. — La maladie inflamatoire poststreptococique — Evolution d'un concept, ou pathologie nouvelle? *An. Ped.*, 1973,49, 11/3, 795/263.
9. KAPLAN E. L. — The Group A Streptococcal upper respiratory tract carrier state; An enigma. *J. Pediatr.*, 1980, 97, 3, 337.
10. KRUGMAN S., KATZ S. L. — Streptococcal infections group A, including Scarlett fever. Infectious Diseases of Children, ed. Krugman S., Katz S. L., Ed. The C. V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, London, 1981, 378.
11. MAIORESCU M., CIOFU E. — Starea de purtător faringian de streptococ A, semnificația clinică, epidemiologică și atitudine terapeutică, în; Tendințe moderne în pediatrie, sub red. Maiorescu M. — Ed. Medicală, București, 1982, 229.
12. MAIORESCU M., CIOFU E. — Aspecte imunologice și clinice ale infecției căilor respiratorii superioare cu streptococ A la copiii de vîrstă mică (1—3 ani), în; Tendințe moderne în pediatrie, sub red. Maiorescu M., Ed. Medicală, București, 1982, 227.
13. MIHALCU FLORICA — Date actuale asupra etiologiei și epidemiologiei infecțiilor streptococice. *Viața Medicală*, 1977, 5, 221.
14. PRIȘCU R., MAIORESCU M. — Bolile reumatismale la copil, Ed. Medicală, București, 1970, 13—129.
15. STOLLERMANN G. H. — Rheumatic Fever and streptococcal Infections. Ed. Grune and Stratton, New York, San Francisco, London, 1975.
16. STOLLERMANN G. H. — Streptococcal Diseases. Cecil Textbook Mc. Dermott W., Wyngaarden J. B., Saunders Company.

[+)] American Heart Association preconizează profilaxia pe viață la toți bolnavii cu sau fără sechele cardiace.

17. STOLLERMAN G. H. — Treatment of Group A Streptococcal Infection and Chemoprophylaxis of Nonsuppurative Complications, Cecil Textbook of Medicine, Fifteenth Ed., Ed. Besson P. B. Mc. Dermott W., Wyngaarden J. B., W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1979, 375.
18. STOLLERMAN G. H. — Clinical Syndromes of Group A Streptococcal Infections, Cecil Textbook of Medicine, Fifteenth Edition, Ed. Beeson P. B., Mc. Dermott W., Wyngaarden J. B., W. B. Saunders, Company, Philadelphia, London, Toronto, 1979, 371.
19. TAINDEL C. (red.) — Tratat de pediatrie, vol. IV, Boli infecțioase, Ed. Medicală, București, 1984, 155—156, 159—162.
20. VOICULESCU M. — Infecții streptococice, în Boli infecțioase, ed. III, Voiculescu M., Ed. Medicală, București, 1981, 434.

3.12. VALVULOPATIILE REUMATISMALE CRONICE

MIRCEA MAIORESCU, EUGEN CIOFU

Incidența și manifestările clinice ale reumatismului articular acut și bolilor valvulare cronice consecutive au o mare variație geografică. În timp ce în țările avansate din punct de vedere economic incidența și gravitatea reumatismului au scăzut, în special în ultimii 30 de ani, în unele părți ale lumii (Africa, Asia), în zone subdezvoltate economic, reumatismul articular acut și cardiopatiile cronice sînt încă responsabile de o însemnată morbiditate și mortalitate. În aceste zone evoluția bolii reumatice poate fi malignă, rapid nefavorabilă, astfel încît boala valvulară cronică bine constituită poate apărea în copilărie și mulți dintre acești bolnavi mor înaintea vîrstei de 20 de ani. Pentru explicarea acestei diferențe au fost luați în considerare o serie de factori favorizanți, cum sînt rolul posibil al factorului rasial, răspunsul exagerat din partea organismului gazdă la infecția streptococică, posibilitatea incidenței crescute a unor streptococi cu virulență ridicată, condiții socio-economice precare. Factorii favorizanți majori sînt însă tratamentul incorect al infecției streptococice faringiene și lipsa sau incorecta profilaxie a recurențelor reumatismului articular acut.

Boala valvulară reumatismală cronică are incidență crescută la bolnavii care au avut cardită severă în timpul atacului acut de reumatism sau a recurențelor acestuia. În cadrul endocarditei reumatismale cronice, valva mitrală este afectată în 85% din cazuri, valva aortică în 54%, iar valvele tricuspidă și pulmonară în mai puțin de 5% din cazuri.

Într-o proporție de 30—40% din valvulopatiile reumatismale cronice, diagnosticate la adolescenți și adulții tineri, lipsește din istoric un episod cunoscut de reumatism articular acut. Acest fapt poate fi explicat prin existența probabilă a unor episoade de cardită reumatismală subclinică care se constituie, în timp, în boală valvulară cronică. Este greu de evaluat incidența atacurilor reumatismale subclinice.

Întîrzierea creșterii este o manifestare obișnuită la bolnavii cu valvulopatie cronică, 70% dintre aceștia avînd greutate și talie mai mică cu 3 deviații standard față de loturi comparative de copii sănătoși.

Leziunile valvulare cronice au susceptibilitate crescută pentru grefarea endocarditei bacteriene.

3.12.1. INSUFICIENȚA MITRALĂ

Insuficiența mitrală este leziunea cea mai frecvent întîlnită la copiii și adolescenții cu valvulopatie cronică de etiologie reumatismală. Ea apare

mult mai frecvent la băieți, iar suflul este auzit de obicei în timpul sau imediat după atacul acut de reumatism, în contrast cu relativ tardiva apariție a suflului din stenoza mitrală. În majoritatea cazurilor este greu să fie exclusă clinic asocierea stenozei mitrale. Vindecarea valvulitelor reumatismale se face prin fibroză cicatricială și scurtarea valvulelor, proces mai evident de obicei la o comisură a valvei. Prin scurtare valvulele nu mai vin în contact, este împiedicată închiderea normală a valvei mitrale, fapt care se accentuează progresiv pe măsura dilatării atriului stîng, inițiindu-se astfel un cerc vicios cu accentuarea gradului de insuficiență mitrală. Severitatea leziunilor este variabilă; în majoritatea cazurilor acestea sînt ușoare sau moderate. La bolnavii cu insuficiență mitrală severă și stenoză asociată, se produce o dezorganizare marcată a aparatului valvular, cu scurtarea importantă a valvulelor, cordajelor tendinoase, mușchilor papilari și dilatarea inelului valvular. Insuficiența mitrală secundară poate rezulta din dilatarea ventriculului stîng datorită bolii valvei aortice. În această situație regurgitarea mitrală apare din cauza deplasării mușchilor papilari și alungirii cordajelor tendinoase care însoțesc dilatarea ventriculară. Constatarea bolii valvulare aortice asociate pledează pentru etiologia reumatică. În insuficiența mitrală ventriculul și atriul stîng sînt dilatate iar peretele ventricular este îngroșat.

În timpul sistolei ventriculare se produce regurgitarea unei cantități de sînge din ventriculul stîng în atriul stîng, datorită unui gradient de presiune sistolică mare între cele două cavități. Cantitatea de sînge regurgitat este variabilă în funcție de gravitatea leziunii și de evoluția în timp a gradientului de presiune. Regurgitarea sîngelui din ventriculul stîng în atriul stîng începe odată cu începutul sistolei și se termină odată cu aceasta (este pansistolică). O importantă caracteristică fiziopatologică a insuficienței mitrale asupra funcției ventriculului stîng constă în faptul că această leziune determină o piedică relativ scăzută în calea sîngelui care iese din ventriculul stîng, presiunea din atriul stîng fiind mult scăzută față de cea din aortă. Din cauza regurgitării apărută la începutul sistolei, presiunea din ventriculul stîng scade mult mai rapid decît în mod normal către sfîrșitul sistolei ventriculare (lipsește perioada de contracție izovolumetrică) și de aceea media tensiunii active exercitate asupra peretelui ventricular stîng este redusă. Acest efect favorizează scurtarea mai rapidă a fibrelor miocardului ventricular. Creșterea vitezei de scurtare a fibrei determină creșterea forței de contracție ventriculară, deci a volumului-bătaie, ceea ce menține o fracție de ejecție (volum-bătaie/volum diastolic) normală sau chiar crescută în această etapă, prin creșterea numărătorului fracției. În plus, consumul de oxigen al miocardului este puțin afectat de volumul crescut de încărcare din insuficiența mitrală. Această condiție favorabilă de încărcare mecanică și efectul minim asupra consumului de oxigen, explică evoluția clinică prelungită, a bolii observată la majoritatea bolnavilor cu insuficiență mitrală cronică. Pe măsura agravării în timp a leziunilor valvulare, volumul diastolic ventricular crește progresiv din cauza dilatării cavității ventriculare stîngi. Creșterea volumului diastolic ventricular permite, conform legii lui Frank-Starling, eliminarea unui volum-bătaie total mult mai mare decît normal (volum-bătaie anterior plus volumul regurgitat), dar cu o excursie de scurtare normală a fiecărei unități musculare din circumferința ventriculului

stîng dilatat. Cît timp funcția miocardului ventricular nu este afectată, presiunea diastolică din ventriculul stîng este menținută la valori normale, sau numai ușor crescute și debitul cardiac este menținut în limite normale. În aceste condiții, media presiunii intraatriale stîngi poate fi ușor crescută. Nu este afectată golirea atriului stîng în ventricul și de aceea, în timpul efortului, media presiunii atriale stîngi este doar puțin crescută sau normală. În insuficiența mitrală severă și cu evoluție de lungă durată apare disfuncția miocardică manifestată prin scăderea contractilității miocardului ventricular, scurtarea fibrelor miocardului este redusă, volumul rezidual în ventriculul stîng la sfîrșitul sistolei crește, fracția de ejecție scade, crește volumul diastolic și presiunea intraventriculară la sfîrșitul diastolei. Aceasta determină creșterea mediei presiunii din atriul stîng și apariția secundară a hipertensiunii pulmonare. Hipertensiunea atrială stîngă este și mai mare dacă se asociază un grad de stenoză mitrală. Deși rezistența vasculară pulmonară este crescută, ea atinge rar nivelele înalte întîlnite în stenoza mitrală. Hipertensiunea pulmonară persistentă duce la hipertrofie și dilatare ventriculară dreaptă, cu insuficiență tricuspidiană secundară și uneori cu insuficiența valvei arterei pulmonare.

Manifestările clinice ale insuficienței mitrale sînt în funcție de severitatea leziunilor. Copiii și adolescenții, care au în majoritatea cazurilor insuficiență mitrală ușoară, sînt asimptomatici și singurul semn anormal este suflul sistolic de insuficiență mitrală. Cel mai precoce simptom al insuficienței mitrale este oboseala la efort care reflectă incapacitatea de a menține un debit cardiac adecvat activității curente a mușchilor scheletici. Acest simptom poate persista mai mulți ani fără dispnee importantă sau congestie vasculară pulmonară. Mai tîrziu în cursul evoluției, odată cu debutul insuficienței ventriculare stîngi, presiunea diastolică în acest ventricul crește, apare hipertensiune atrială stîngă manifestată prin dispnee la efort și ortopnee, însoțite de paloare, palpitații, senzație de oboseală permanentă și creștere nesatisfăcătoare în greutate. Totuși, în mod obișnuit, nu apare dispnee paroxistică nocturnă și edem pulmonar acut. Odată cu debutul hipertensiunii pulmonare apare insuficiența cordului drept însoțită de stază venoasă și edeme periferice. Insuficiența mitrală cronică este leziunea cea mai bine tolerată dintre cele care afectează cordul stîng. Frecvent bolnavii pot rămîne relativ asimptomatici o perioadă de 10—15 ani chiar în prezența regurgitării severe și adesea răspund bine la tratamentul medical încă 10 ani sau chiar mai mult înainte de instalarea progresivă a insuficienței ventriculare stîngi care să determine tulburări severe. Evoluția clinică îndelungată reflectă desigur condițiile favorabile de încărcare a ventriculului stîng discutate anterior. Un număr important de bolnavi cu insuficiență mitrală moderată nu au niciodată perturbări serioase, iar speranța de viață este normală.

Caracteristic pentru insuficiența mitrală este suflul pansistolic apical de tonalitate înaltă. Caracterele acestui suflu sînt următoarele: debutează odată cu zgomotul I, ocupă întreaga sistolă, se suprapune peste zgomotul de închidere al valvei aortice, are intensitate maximă la vîrful cordului, iradiază în axila stîngă și marginea stîngă a sternului și nu este modificat de respirație. La bolnavii cu insuficiență mitrală ușoară sau moderată, suflul poate fi singurul semn constatat la examenul fizic. Dacă leziunea valvulară este severă, suflul este însoțit de alte patru semne: 1) diminuarea intensității

zgomotului I al cordului datorită dezorganizării întinse a valvei, 2) galop ventricular diastolic accentuat din cauza umplerii diastolice precoce a ventriculului stîng, 3) o scurtă uruitură la începutul diastolei care însoțește întoarcerea rapidă a sîngelui în ventriculul stîng și 4) zgomotul II al cordului este accentuat, puternic, determinat de închiderea mai devreme a valvei aortice datorită scurtării timpului de ejecție al ventriculului stîng, din cauza regurgitării unei cantități de sînge în atriul stîng. În insuficiența mitrală ușoară și medie, pulsul este deobicei normal. Cînd insuficiența mitrală este severă pulsul are caracter „săltat" și scurt ca durată datorită lipsei unui volum-bătaie susținut, din cauza scurgerii sîngelui în atriul stîng în timpul sistolei ventriculare. Pulsul venos jugular este normal în lipsa hipertensiunii pulmonare, bolii valvei tricuspide asociate sau insuficienței cardiace. În insuficiența mitrală avansată cu dilatare și hipertrofie ventriculară stîngă, șocul apexian este hiperdinamic și deplasat lateral.

Electrocardiograma este normală la bolnavii cu leziuni valvulare ușoare și medii. La bolnavii cu insuficiență mitrală avansată electrocardiograma evidențiază de obicei hipertrofie ventriculară stîngă. Este tipic aspectul de supraîncărcare diastolică care asociază hipertrofia ventriculară stîngă (criterii de voltaj) cu aspectul particular al undei T care este înaltă și verticalizată. Segmentul S-T și unda T pot fi modificate datorită hipertrofiei ventriculare stîngi sau tratamentului cu digitală. În prezența ritmului sinusal poate fi evidențiată suprasolicitarea atrială stîngă. În stadii tardive ale bolii, cînd există hipertensiune pulmonară, se poate evidenția hipertrofia ventriculară dreaptă.

Examenul radiologic este normal la bolnavii cu leziune valvulară ușoară. În insuficiența mitrală bine constituită, atriul stîng este mărit în grade variate, uneori de tip anevrismal (fig. 3.231 A și B). Silueta ventriculului stîng este proeminentă în leziunile severe din cauza dilatării semnificative a acestei cavități. La examenul radioscopic se observă contracția viguroasă, hipercinetică, a ventriculului stîng și expansiunea sistolică a atriului stîng. Proeminența arterei pulmonare, ventriculului drept și atriului drept apar în insuficiența cardiacă (fig. 3.232) sau hipertensiunea pulmonară importantă. Calcificarea valvei mitrale este excepțională la copil, mai ales în insuficiența mitrală pură, dar poate apare cînd se asociază și stenoza mitrală.

Echocardiografia evidențiază dilatarea cavității atriale și ventriculare stîngi. Panta E-F a valvei mitrale nu are aspect specific pentru insuficiența mitrală și nici măsurarea ei nu indică severitatea regurgitării.

Cateterismul cardiac este rar indicat la copil și adolescent. Indicația cateterismului este restrînsă la o minoritate de cazuri cu boală rapid progresivă în absența dovezii clare a unui proces reumatismal acut în antecedente, pentru investigarea efectelor hemodinamice ale leziunii, fiind deobicei indicat preoperator. Debitul cardiac este relativ normal la bolnavii cu insuficiență mitrală moderată, dar este scăzut cînd leziunile sînt severe. Media presiunii atriale stîngi, determinată prin relația dintre presiunea și volumul din această cavitate, este de obicei crescută, dar într-un număr redus de cazuri cu dilatare anevrismală a atriului stîng, poate exista adaptarea la regurgitare masivă fără creșterea presiunii. La bolnavii cu leziune severă, curba presiunii din atriul stîng arată o creștere progresivă de la începutul sistolei, cu o undă V ridicată (vîrf al undei V peste 20 mm Hg). Această

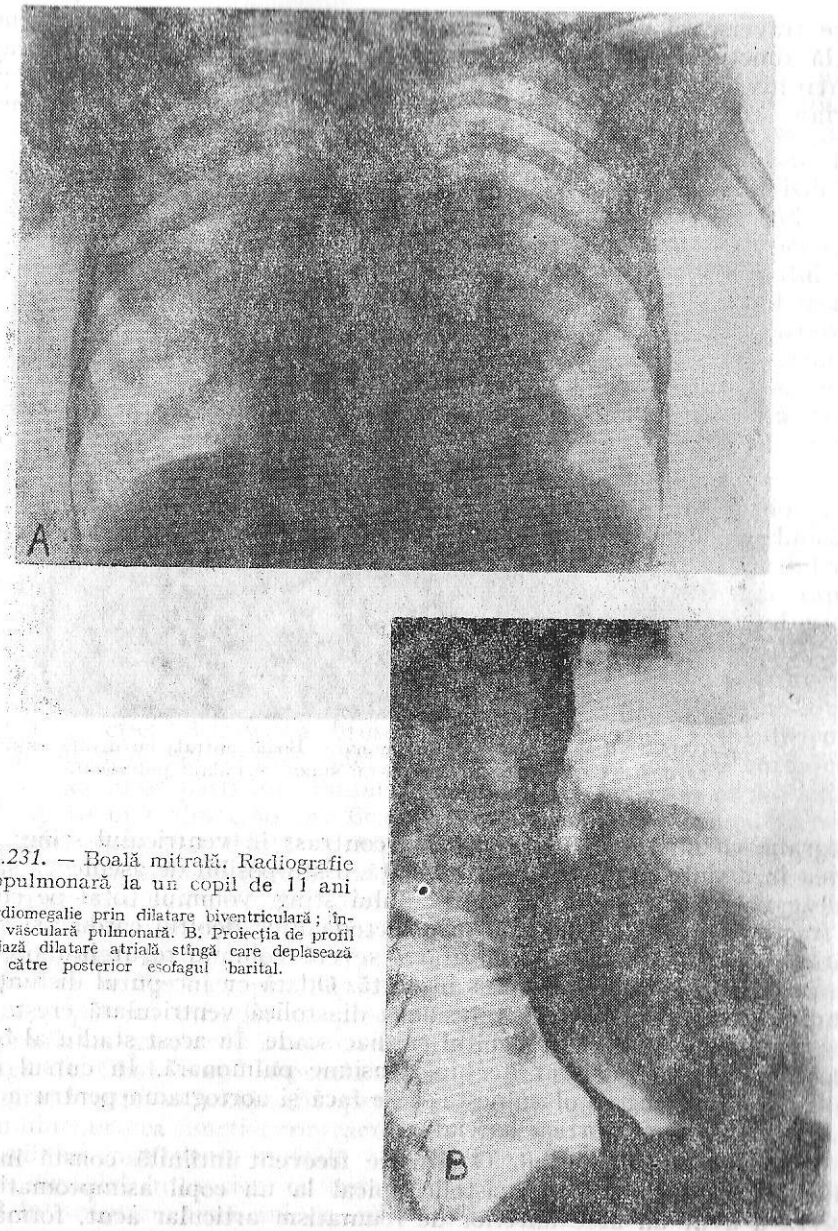


Fig. 3.231. — Boală mitrală. Radiografie cardiopulmonară la un copil de 11 ani

A. Cardiomegalie prin dilatare biventriculară; încărcare vasculară pulmonară. B. Proiecția de profil evidențiază dilatare atrială stîngă care deplasează către posterior esofagul baritat.

undă poate fi uneori foarte mare apropiindu-se de 70—80 mm Hg („ventricularizarea" curbei presiunii atriale stîngi). Cînd valva mitrală se deschide și ventriculul stîng se relaxează, urmează o scăderea rapidă de presiune intraatrială (Y rapid descendent), deoarece valva mitrală este traversată în timpul diastolei de un flux rapid de sînge care conține și volumul regurgitat. Chiar într-o regurgitare mitrală pură există adesea un gradient de presiune

care traversează valva mitrală la începutul diastolei, reflectînd stenoza mitrală funcțională în prezența unui flux crescut. Este greu să se apreciez cantitativ gradul insuficienței mitrale cronice prin analiza curbei presiunii atriale stîngi. Severitatea regurgitației mitrale poate fi estimată prin cineangiografie cu injectarea substanței de contrast în ventriculul stîng; regurgitarea în atriul stîng se face cu ușurință. Este posibil de asemenea să se calculeze volumul diastolic al ventriculului stîng, volumul total pe contracție și fracția de ejecție. Calculînd prin metoda Fick debitul cardiac și volumul-bătaie, se constată că în regurgitarea severă volumul regurgitat pe contracție poate depăși volumul trimis în aortă. Odată cu începutul disfuncției miocardului ventriculului stîng, presiunea diastolică ventriculară crește, fracția de ejecție scade sub 55%, debitul cardiac scade. În acest stadiu al bolii este prezent un grad moderat de hipertensiune pulmonară. În cursul cateterizării cordului stîng se obișnuiește să se facă și aortograma pentru a exclude o boală valvulară aortică asociată.

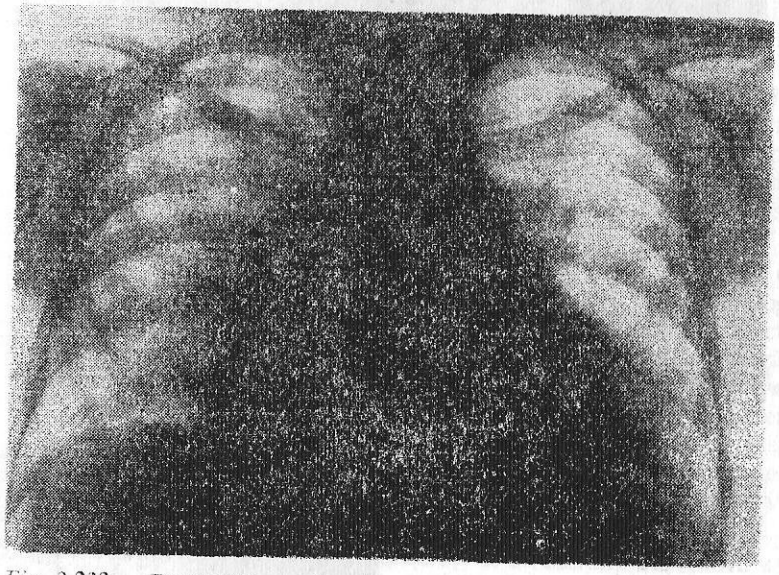


Fig. 3.232. — Radiografie cardiopulmonară. Boală mitrală cu insuficiență cardiacă. Cardiomegalie imensă cu staza vasculară pulmonară.

Diagnostic diferențial. O situație frecvent întîlnită constă în necesitatea evaluării unui suflu sistolic apical la un copil asimptomatic. Dacă acesta a avut un atac anterior de reumatism articular acut, formă ușoară și face frecvente infecții respiratorii superioare, suflul este considerat în mod cu totul nejustificat, ca insuficiență mitrală. De obicei un astfel de suflu este extracardiac, uneori *suflu inocent transmis către apex*. Mulți copii cu sufluri sugestive pentru insuficiență mitrală nu au nici o boală cardiacă, dar această afirmație nu poate fi susținută decît pe baza supravegherii în timp. *Este deosebit de dăunător să se recomande restrîngerea activității copilului numai pe baza prezenței unui suflu.* În diagnosticul diferențial al suflului pansistolic intră în discuție *defectul septal ventricular*, dar localizarea joasă a suflului, pe marginea stîngă a sternului, ca și iradierea „în spiță de roată" este caracteristică. *Insuficiența tricuspidă* determină un suflu pe marginea stîngă a sternului ori de cîte ori atriul și ventriculul drept sînt dilatate. Dar unda V proeminentă în pulsul venos jugular și creșterea caracteristică a intensității suflului în inspirație ajută diagnosticul diferențial. Cînd jetul de regurgitare mitrală lovește septul interatrial, suflul este bine perceput în zona de auscultație a valvei aortice și poate fi confundat cu suflul din *stenoza aortică valvulară*. Totuși suflul de insuficiență mitrală se intensifică la efort (crește presiunea sistemică) și descrește cînd presiunea arterială sistemică este diminuată prin inhalarea de nitrit de amil, contrar celor ce se petrec în stenoza aortică. Suflul de ejecție din *stenoza subaortică hipertrofică idiopatică* poate fi bine auzit în regiunea apicală ca și pe marginea stîngă a sternului. Creșterea caracteristică a intensității acestui suflu în timpul manevrei Valsalva poate constitui un punct de diferențiere.

Complicații. *Insuficiența cardiacă* poate fi determinată de un nou atac de reumatism articular acut sau prin progresia subacută sau subclinică a pancarditei reumatismale. Insuficiența cardiacă poate fi indusă de infecții acute intercurente sau de fibrilație atrială cu răspuns ventricular rapid. *Endocardita bacteriană* se grefează mai ales pe valva mitrală cu leziuni mixte de insuficiență și stenoză în care predomină regurgitarea. Endocardita bacteriană este rară în insuficiența mitrală pură. Această complicație agravează leziunile valvulare cu accentuarea progresivă a regurgitării mitrale după vindecarea infecției. Agravarea bruscă, uneori dramatică, a insuficienței mitrale în cursul endocarditei bacteriene se datorește ruperii cordajelor tendinoase sau altor părți ale complexului valvular. *Fibrilația atrială*, rară la copil, apare mai ales cînd insuficiența mitrală este asociată cu stenoză și cînd atriul stîng este dilatat și hipertensiv. Rarele *extrasistole* sînt bine suportate. *Blocul atrio-ventricular* de gradul I poate apare în cursul recurențelor reumatismului articular acut și poate persista mai mulți ani, sau se datorește tratamentului cu digitală.

Tratament. *Medical.* În absența simptomelor importante sînt necesare numai măsuri terapeutice profilactice vizînd tratamentul profilactic antimicrobian împotriva infecției streptococice (profilaxia continuă cu Moldamin) și profilaxia endocarditei bacteriene în timpul procedurilor stomatologice și chirurgicale. Cînd începe oboseala, dispneea sau/și fibrilația atrială, folosirea digitalei este indicată atît pentru controlul ritmului ventricular cît și pentru ameliorarea funcției contractile a ventriculului stîng. Adesea, chiar la bolnavii cu insuficiență mitrală severă, folosirea unui diuretic pe cale orală și a digitalei, în asociere cu reducerea aportului de sodiu, pot menține bolnavul într-o stare bună ani de zile. La bolnavii cu regurgitare mitrală bruscă și severă, ca cea din ruperea cordajelor tendinoase, folosirea unui medicament vasodilatator periferic ca nitroprusidul de sodiu pentru reducerea sarcinii ventriculului stîng, va ameliora adesea debitul cardiac și va reduce insuficiența ventriculară stîngă, pînă se va efectua înlocuirea valvei mitrale.

Chirurgical. Avînd în vedere evoluția clinică relativ favorabilă, de lungă durată, a insuficienței mitrale cronice de etiologie reumatismală, problema tratamentului chirurgical se pune în general la adult. El este indicat cînd simptomele (oboseala, dispneea) devin severe și apar în repaus, sau la o

activitate redusă (categoriile III, IV în clasificarea NYHA*) în ciuda unui tratament medical adecvat. Aceste simptome indică debutul unei importante boli miocardice a ventriculului stîng. Fără îndoială că în decizia de recomandare a intervenției chirurgicale trebuie avute în vedere evoluția naturală prelungită a bolii și incidența redusă a complicațiilor severe ca edemul pulmonar acut și embolia sistemică. Este bine ca totuși operația să se recomande înaintea dezvoltării bolii miocardice ireversibile a ventriculului stîng; persistența unor simptome semnificative în timp ce bolnavul se află sub tratament medical adecvat, este considerată în general ca un argument pentru debutul acestui proces. Regurgitarea mitrală bruscă și severă nu este de obicei bine tolerată și necesită intervenție chirurgicală precoce.

3.12.2. STENOZA MITRALĂ

Stenoza mitrală apare, în marea majoritate a cazurilor, ca sechelă a reumatismului articular acut; numai rareori obstrucția orificiului mitral este determinată de malformații congenitale *(cor triatriatum)* sau de mixom atrial stîng. Aproximativ 2/3 din bolnavii cu stenoză mitrală sînt de sex feminin. De obicei trebuie să treacă mai mulți ani pînă cînd strîmtarea orificiului valvei mitrale atinge nivele critice pentru a determina apariția simptomatologiei. Stenoza mitrală reumatismală izolată este rară la copil și adolescent, fiind de obicei asociată cu insuficiență mitrală.

La copilul mare și adult, suprafața orificiului mitral variază în mod normal între 4 și 6 cm^2 (4 cm axul lung). Dacă această suprafață este redusă la 2,5—2 cm^2, simptomatologia clinică apare numai la eforturi mari; la dimensiuni de 2—1,5 cm^2 simptomele apar la eforturi moderate. La o reducere a dimensiunilor orificiului valvular la 1 cm^2 sau mai puțin, activități ușoare pot determina apariția simptomelor. De altfel, simptomatologia clinică evidentă în stenoza mitrală implică reducerea orificiului mitral la 25% din normal.

Stenoza mitrală rezultă din fibroza, îngroșarea valvulelor și contractarea lor, retracția cordajelor tendinoase și formarea aderențelor comisurale. Privit dinspre atriul stîng, orificiul valvular a fost descris ca o „butonieră" sau „gură de pește". Întregul mecanism valvular ia forma de pîlnie, cu partea îngustată în cavitatea ventriculului stîng. Ventriculul stîng este în general de dimensiuni normale, în afara situației cînd este asociată insuficiența mitrală sau boala valvei aortice. Atriul stîng este mărit de volum și cu pereții îngroșați. Cavitățile cardiace drepte sînt de asemenea dilatate în prezența hipertensiunii pulmonare. Examenul microscopic al miocardului evidențiază adesea miocardită reumatismală veche (noduli Aschoff). Hipertensiunea pulmonară permanentă și progresivă determină îngroșarea pereților musculari ai arteriolelor și venulelor pulmonare, cu proliferarea intimei și reducerea progresivă a complianței pulmonare. Pereții alveolari sînt congestionați, edematiați și cu fibroză, iar în stadiile mai avansate, există hemosideroză difuză (dezintegrarea primară a hemoglobinei în interiorul alveolelor).

*) New York Heart Association

Anomalia primară din stenoza mitrală o constituie obstrucția mecanică în calea golirii atriului stîng determinată de îngustarea orificiului valvular. Funcția ventriculului stîng este de obicei normală, prin aceasta condițiile hemodinamice din stenoza mitrală deosebindu-se de cele din insuficiența mitrală sau boala valvei aortice în care există supraîncărcare cronică a ventriculului stîng. Cînd orificiul valvei mitrale este moderat redus, presiunea medie din atriul stîng și umplerea ventriculului stîng rămîn normale. Dar cantitatea fluxului sanguin care traversează valva mitrală nu este dependentă numai de aria orificiului mitral și de gradientul de presiune, ci și de timpul pe care fluxul sanguin îl are la dispoziție pentru traversarea valvei mitrale în cursul diastolei. La o creștere a frecvenței cardiace are loc doar o neînsemnată scurtare a sistolei ventriculului stîng, de aceea tahicardia se face în principal pe seama scurtării diastolei ceea ce determină reducerea timpului de umplere diastolică pe minut. Prin urmare, la bolnavii cu stenoză mitrală moderată, primele simptome apar în general în cursul unui efort mare, sau la debutul fibrilației atriale cu răspuns ventricular rapid. În timpul efortului, atît tahicardia cît și creșterea debitului cardiac duc la creșterea presiunii în atriul stîng din cauza compromiterii timpului de umplere ventriculară pe minut prin scurtarea diastolei. Pe măsură ce se accentuează strîmtarea orificiului mitral, presiunea din atriul stîng crește progresiv (peste 12 mm Hg), iar la o reducere mai accentuată a suprafeței valvei (sub 1 cm^2) debitul cardiac poate fi menținut numai pe seama unei creșteri marcate a presiunii din atriul stîng, adesea peste 20 mm Hg, la care gradientul mare de presiune forțează traversarea cu mare viteză a sîngelui prin orificiul strîmtat. În acest stadiu al bolii, presiunea crescută din atriul stîng și strîmtarea orificiului mitral pînă la nivel critic, pot duce la edem pulmonar acut. Deși edemul pulmonar ar putea apare, teoretic, cînd presiunea venoasă pulmonară depășește cca 30 mm Hg, ocazional pot fi întîlnite și valori mai mari fără ca edemul pulmonar să apară. Acest fapt poate fi explicat prin intervenția unor factori de protecție care se opun creșterii copleșitoare a presiunii venoase pulmonare, reprezentați de rezistența vasculară pulmonară crescută, dezvoltarea unei bariere fizice la interfața alveolo-capilară prin îngroșarea pereților capilari, a țesutului interstițial și membranei alveolare, precum și de unele „descărcări" ale venelor pulmonare în venele bronșice.

Pe măsură ce boala avansează, presiunea crescută din venele pulmonare duce la hipertensiune pulmonară arterială. Cînd hipertensiunea pulmonară devine persistentă ea are două consecințe majore: *prima*, presiunea crescută din atriul stîng este transmisă retrograd și necesită creșterea presiunii în arterele pulmonare care să facă față noilor condiții menținînd un flux anterograd; și a *doua*, apariția vasoconstricției arteriolare pulmonare. În acest stadiu rezistența vasculară pulmonară devine ridicată ceea ce duce la reducerea debitului cardiac. Acești doi factori tind să limiteze orice creștere în continuare a presiunii în atriul stîng (care uneori poate chiar scădea), astfel încît debitul cardiac diminuă.

În stenoza mitrală veche, hipertensiunea plumonară poate deveni extremă, condiție în care presiunea sistolică din artera pulmonară este egală sau depășește pe cea din patul arterial sistemic. Dar chiar la o presiune în artera pulmonară mai puțin severă, volumul diastolic și presiunea din

ventriculul drept sînt crescute și aceasta poate determina regurgitare tricuspidă funcțională. În final apar semne de insuficiență ventriculară dreaptă cu stază venoasă periferică.

Simptome și evoluție clinică. După unul sau mai multe atacuri de reumatism articular acut există o perioadă latentă de 10—12 ani înainte de debutul manifestărilor clinice ale stenozei mitrale, primele simptome apărînd de obicei în jurul vîrstei de 14—16 ani. După apariția simptomatologiei, o perioadă relativ lungă de 5 pînă la 8 ani, manifestările se mențin moderate, perioadă în care cicatrizarea și obstrucția valvulară avansează progresiv. În general simptomele sînt bine corelate cu gradul obstrucției. Bolnavii cu stenoză mitrală minimă sînt asimptomatici. Prima manifestare a stenozei mitrale ușoare sau moderate este dispneea apărută în timpul efortului, cînd creșterea debitului cardiac și tahicardia duc la creșterea tranzitorie a presiunii din atriul stîng. Presiunea crescută din atriul stîng determină hipertensiune pulmonară, încărcarea patului vascular pulmonar și afectarea schimburilor respiratorii ceea ce duce la senzația subiectivă de dispnee. Pe măsură ce boala avansează, apare ortopneea ca rezultat al redistribuirii volumului sanguin în periferie, favorizată de ortostatism. Tusea și dispneea paroxistică nocturnă, cu sau fără atacuri de edem pulmonar acut, sînt simptome care apar în stenoza mitrală avansată. În acest stadiu dispneea devine extremă în cursul unor eforturi minime și poate apare hemoptizia datorită ruperii unor vase endotraheale dilatate care formează circulația colaterală între sistemul venos bronșic și cel pulmonar. La agravarea simptomatologiei pot contribui o serie de factori ca: un nou atac de reumatism articular acut, infecții respiratorii cu febră și tahicardie, *stress*-ul emoțional, activitatea fizică ș.a. Cînd hipertensiunea atrială stîngă devine persistentă, se produce dilatarea semnificativă a atriului stîng și apar de obicei extrasistole atriale, tahicardie paroxistică atrială sau fibrilație atrială. Debutul brusc al fibrilației atriale cu răspuns ventricular rapid poate grăbi apariția edemului pulmonar acut cînd obstrucția orificiului mitral este suficient de severă. De aceea fibrilația atrială prelungită necesită administrarea digitalei pentru controlul răspunsului ventricular. Fibrilația atrială, în special cea cronică, este însoțită de fenomene embolice periferice. În atriul stîng dilatat în care sîngele stagnează, se formează frecvent cheaguri localizate în auricul. Mici emboli desprinși localizați în circulația renală, splenică, cerebrală, pot determina infarct renal sau convulsii, uneori acestea constituind simptomul inițial la bolnavul cu stenoză mitrală. Embolia sistemică este însă rară la copil, chiar cînd bolnavul are fibrilație atrială.

Bolnavul cu stenoză mitrală severă este de obicei emaciat, are cianoză periferică și colorație roșu-violacee a regiunii malare („facies mitral"). În cazurile avansate sînt evidente edemele periferice și mărirea de volum a abdomenului prin ascită. Pulsul arterial periferic este slab, iar tensiunea arterială este normală sau ușor scăzută. Pulsul venos jugular este inițial normal, dar pe măsură ce se dezvoltă hipertensiunea pulmonară, presiunea venoasă medie crește și unda pulsatilă jugulară devine amplă datorită hipertrofiei ventriculare drepte și creșterii presiunii diastolice (la sfîrșitul diastolei) din ventriculul drept. La bolnavii cu stenoză mitrală fără hipertensiune pulmonară, palparea regiunii precordiale poate fi normală cu excepția prezenței unui mic freamăt diastolic situat la vîrf. Șocul apexian este normal și cordul nu este mărit. La bolnavii cu hipertensiune pulmonară

se constată ridicarea vîrfului cordului în aria parasternală stîngă, iar dacă presiunea arterei pulmonare depășește 50 mm Hg, în spațiile II—III intercostale stîngi, poate fi palpată pulsația unui segment al arterei pulmonare și șocul de închidere al valvei pulmonare. În grade avansate de stenoză mitrală cardiomegalia poate fi moderată. Cînd apare insuficiența cardiacă și fibrilația atrială, cardiomegalia este importantă. Șocul apexian fie că nu se percepe, fie că este mai scurt și de mică intensitate. Dacă șocul apexian este ușor palpabil și amplu („izbit"), înseamnă că este asociat un grad important de insuficiență mitrală. Semnul cardinal auscultatoriu în stenoza mitrală îl constituie *întărirea accentuată a zgomotului I a cordului*. Acesta este puternic, „pocnit", și de tonalitate înaltă. Aceste caractere ale primului zgomot se datoresc presiunii crescute din atriul stîng. Zgomotul de închidere a valvei aortice este normal, dar imediat după acest zgomot II se aude un zgomot mai puternic, de tonalitate ridicată, determinat de deschiderea valvei mitrale. Acest zgomot se percepe pe marginea stîngă a sternului, în regiunea inferioară și la vîrful cordului. Există corelație între severitatea stenozei mitrale și momentul deschiderii valvei mitrale, necesitînd evaluarea atentă a intervalului de timp între zgomotul de închidere a valvei aortice și „pocnitura" de deschidere a valvei mitrale (obligatorie fonocardiograma). Pe măsură ce presiunea din ventriculul stîng scade în timpul perioadei de relaxare izovolumetrică după închiderea valvei aortice, atingînd eventual valori mai mici decît nivelul presiunii din atriul stîng, valva mitrală stenozată se deschide cu un zgomot sec, de intensitate crescută. Cu cît presiunea din atriul stîng este mai mare, cu atît zgomotul de deschidere al valvei mitrale este mai apropiat în timp de zgomotul de închidere a valvei aortice. Acest interval de timp (intervalul A_2—OS) are valori de 0,10 secunde sau mai mult, la bolnavii cu stenoză mitrală ușoară în care media presiunii din atriul stîng nu depășește 15 mm Hg, în timp ce la bolnavii cu stenoză mitrala severă la care media presiunii din atriul stîng este de 20 mm Hg, sau mai mult, intervalul este de obicei mai scurt, de 0,09—0,06 secunde. Trebuie avut în vedere totuși că intervalul A_2—OS variază considerabil cu ritmul cardiac. Dacă ritmul cardiac este între 90—100/minut și intervalul A_2—OS de 0,07 sec. sau mai puțin, stenoza mitrală este de obicei severă. Absența zgomotului puternic de deschidere a valvei mitrale, trebuie să ne facă să ne îndoim de diagnosticul de stenoză mitrală, cu excepția situației în care valva mitrală este fixată prin calcificare, situație foarte rară la copil. Zgomotul de deschidere a valvei mitrale este urmat imediat de *suflul diastolic apical (uruitura diastolică)*. Aceasta este de tonalitate joasă, rezultînd din caracterul turbulent al fluxului sanguin care traversează orificiul mitral stenozat. Uruitura diastolică este localizată de obicei într-o zonă de cca 2 cm diametru, lîngă, sau chiar în plin vîrf al cordului, în spațiul IV sau V intercostal stîng și este mai bine percepută așezînd bolnavul în decubit lateral stîng. Uruitura diastolică mitrală ocupă toată diastola, este mai puternică la începutul diastolei, diminuă pe măsură ce gradientul de presiune între atriul stîng și ventriculul stîng scade și — la bolnavul cu ritm sinusal — devine din nou accentuată (accentuare presistolică) pe măsură ce atriul stîng se contractă determinînd o nouă creștere a gradientului de presiune. În stenoza mitrală ușoară suflul diastolic poate să nu se audă dacă bolnavul nu este plasat în decubit lateral stîng după efectuarea unui efort moderat, în cursul căruia debitul și ritmul cardiac sînt crescute determinînd creșterea gradientului

de presiune care traversează valva. În prezența fibrilației atriale accentuarea presistolică dispare; cînd ritmul ventricular este scăzut, suflul este de durată mai mică, ocupînd numai începutul și mijlocul diastolei, din cauză că presiunile din atriul și ventriculul stîng au la dispoziție timp suficient pentru a intra în echilibru. Durata suflului este mai redusă și în cazul insuficienței mitrale asociate. Suflul diastolic poate dispare temporar în prezența insuficienței cardiace pînă la rezolvarea acestei complicații. Suflul poate fi de asemenea foarte greu perceput la bolnavii cu stenoză mitrală severă și debit cardiac foarte scăzut. În aceste cazuri este foarte important ca auscultația să se facă după efectuarea probei de efort moderat sau inhalare de nitrit de amil, poziția bolnavului să fie adecvată, iar auscultația să cuprindă o arie mai largă a hemitoracelui stîng. Dacă sînt luate toate aceste precauții, stenoza mitrală „silențioasă" va fi întîlnită mult mai rar. Ocazional, suflul diastolic poate să nu fie auzit dacă mărirea masivă a ventriculului drept deplasează ventriculul stîng mult posterior în raport cu peretele toracic. În prezența hipertensiunii pulmonare severe poate fi perceput un suflu diastolic de regurgitare pulmonară, *suflul Graham-Steel* de înaltă tonalitate, situat pe marginea stîngă a sternului, care de obicei nu poate fi diferențiat de cel din insuficiența aortică ușoară.

Electrocardiograma la bolnavii cu stenoză mitrală ușoară și ritm sinusal poate fi normală. La bolnavii cu grade avansate de stenoză mitrală, unda P este largă, înaltă și crestată, așa numitul P mitral, indicînd hipertrofie atrială stîngă. Unde P înalte, ascuțite (P pulmonar), apar de obicei în hipertrofia atrială dreaptă consecutivă creșterii rezistenței vasculare pulmonare. Cavitatea următoare afectată, pe măsură ce stenoza mitrală progresează, este ventriculul drept. În stenoza mitrală cu hipertensiune pulmonară, electrocardiograma arată adesea deviație la dreapta a axului electric al cordului. De obicei dacă axul QRS este la 100° sau mai mult, sau dacă raportul R/S în V_1 depășește unitatea, media presiunii din artera pulmonară depășește 35 mm Hg. Evidențierea hipertrofiei ventriculare stîngi la bolnavii cu stenoză mitrală, indică în general asocierea bolii valvulare aortice, sau a unei importante insuficiențe mitrale.

Examenul radiologic în formele ușoare de boală nu prezintă modificări, sau evidențiază o moderată mărire de volum a atriului stîng, care poate fi constatată prin opacifierea cu bariu a esofagului (fig. 3.233 A și B). Poziția oblică-anterioară-dreaptă (OAD) este incidența de elecție pentru evidențierea deplasării către posterior a esofagului baritat. Pe măsură ce boala progresează, mărirea de volum a atriului stîng devine vizibilă și în proiecția frontală, această cavitate apărînd ca un dublu contur rotund, voluminos, în centrul umbrei cardiace. Imaginea bronhiei stîngi este deplasată în sus de mărirea atriului stîng, unghiul format de aceasta cu o linie centrală verticală crescînd la peste 45°. Mărirea auriculului stîng determină aspectul vertical al marginii stîngi a cordului. La bolnavii cu stenoză mitrală avansată, examenul radiologic evidențiază modificări ale fluxului sanguin pulmonar. La indivizii normali în ortostatism, porțiunile superioare ale plămînului sînt mai puțin perfuzate decît segmentele inferioare. La bolnavii cu stenoză mitrală în ortostatism inițial dispare relativa hipovascularizare a lobilor superiori, astfel încît aspectul vascular pulmonar apare egal atît în lobii superiori cît și în cei inferiori ai plămînului. În stadii avansate ale bolii,

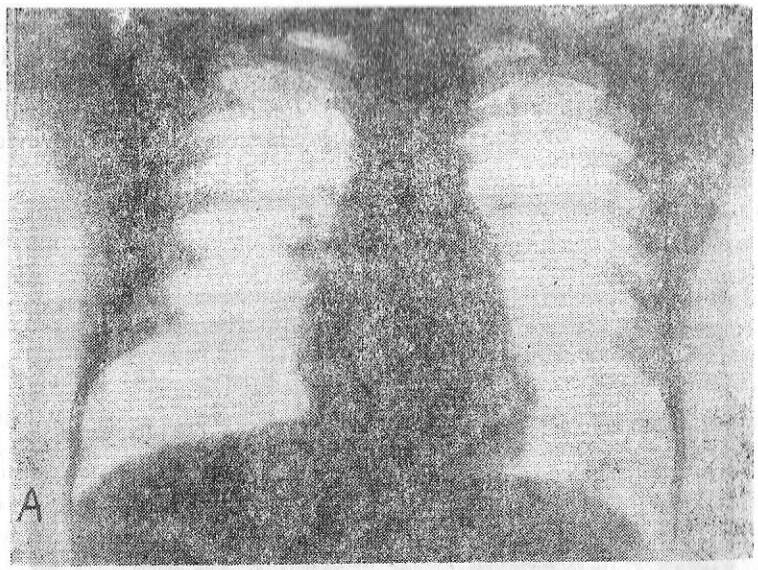




Fig. 3.233. — Radiografie cardiopulmonară. Stenoză mitrală.

A. Preeminența arterei pulmonare și a arcului inferior drept; ventricul stîng mic. B Proiecția de profil evidențiază moderată dilatare atrială stîngă cu deplasarea către posterior a esofagului baritat.

vascularizarea lobilor superiori este mai accentuată. Această redistribuire a aspectului vasculár pulmonar apare în general cînd presiunea atrială stîngă depășește 15 mm Hg. Cînd media presiunii din atriul stîng depășește 20 mm Hg, apare de obicei aspectul radiologic de edem pulmonar interstițial, evidențiat prin *liniile Kerley B*, densități lineare, transverse, de cca 1 cm lun-

gime, localizate la baza plămînilor, lateral, în unghiurile costo-frenice, deasupra diafragmului. Aceste linii semnifică mărirea de volum a vaselor limfatice septale. Edemul pulmonar acut este recunoscut prin opacități hilare care radiază către periferie (contur „de fluture"). Pe măsură ce se dezvoltă hipertensiunea pulmonară, artera pulmonară se lărgește și devine evidentă și

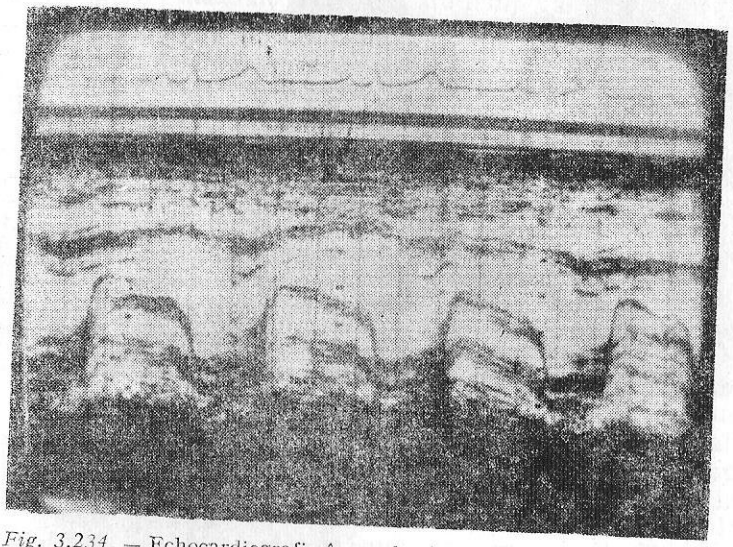


Fig. 3.234. — Echocardiografie în modul M. Stenoză mitrală. Panta E-F are evoluție lent descendentă (aspect în platou); valvula mitrală posterioară are mișcare paralelă (paralelism sinergic) cu cea anterioară.

mărirea ventriculului și atriului drept. Hipertensiunea pulmonară de lungă durată duce la un aspect reticular difuz, uneori cu caracter miliar, în ambele cîmpuri pulmonare, datorite hemosiderozei pulmonare.

Echografia poate confirma prezența stenozei mitrale și aprecia severitatea ei, gradul anomaliilor echocardiografice fiind, în general, în concordanță cu severitatea stenozei. Echocardiografia — modul M — (fig. 3.234) arată îngroșarea valvulelor anterioară și posterioară și reducerea mișcării ascendente a valvulei anterioare în timpul diastolei. Gradul separării valvulei anterioare de cea posterioară în timpul diastolei este redus. Valvula posterioară are mișcare ascendentă în diastolă, realizînd aspectul „în cupolă". Din cauza gradientului de presiune persistent din atriul stîng către ventriculul stîng, mișcarea normală către posterior (descendentă) a valvulei mitrale anterioare în mijlocul diastolei, nu apare, valvula fiind „ținută" deschisă în poziție anterioară; mișcarea descendentă este mult mai lentă. Această mișcare descendentă, panta E-F, este redusă la mai puțin de 15 mm/sec cînd stenoza mitrală este severă și de obicei la sub 25 mm/sec în stenoza moderată. Deși în general există relație între severitatea perturbărilor hemodinamice din stenoza mitrală și gradul reducerii pantei E-F, panta prin ea însăși nu dă totdeauna măsura exactă a severității stenozei, deoarece este influențată și de alți factori, ca debitul cardiac și complianța diastolică a

ventriculului stîng. Dimensiunile ventriculului stîng și aortei sînt normale. Echografia secțională oferă posibilitatea estimării directe a ariei orificiului valvei mitrale.

Cateterismul cardiac oferă date obiective despre gradul strîmtării valvei mitrale, aria orificiului valvular și anomaliile gradientului diastolic care traversează valva mitrală. Bolnavul cu stenoză mitrală tipică și severă prezintă presiune medie crescută înregistrată la originea arterei pulmonare.

Testele funcționale pulmonare. Bolnavii cu stenoză mitrală care evoluează de mult timp au în general complianța pulmonară redusă datorită creșterii presiunii din atriul stîng și edemului interstițial al plămînului. Capacitatea vitală, capacitatea pulmonară totală, capacitatea pulmonară maximă și rata captării de oxigen pe unitatea de parenhim pulmonar ventilat sînt reduse. Există de asemenea anomalii ale raportului ventilație/perfuzie.

Diagnostic diferențial. *Hipertensiunea pulmonară primară* apare de obicei la fete, este însoțită de dureri toracice, oboseală, dispnee, sincope la efort iar examenul fizic se caracterizează prin sărăcia semnelor obiective. Stenoza mitrală și mixomul atrial stîng, cauze tratabile de hipertensiune atrială stîngă și pulmonară trebuie excluse prin măsurarea directă și simultană a presiunii atriale stîngi și la originea arterei pulmonare. *Hipertensiunea pulmonară determinată de boli cronice severe ale plămînului* nu prezintă de obicei dificultăți de diagnostic, dar la unii bolnavi se diagnostică bronhopneumopatie cronică obstructivă sau astm bronșic, cînd de fapt wheezing-ul lor este produs de stenoza mitrală cu hipertensiune atrială stîngă. Suflul de stenoză mitrală reumatismală poate fi mimat de *mixomul atrial stîng*. Totuși în mixom pot exista și alte zgomote diastolice anormale, suflul se poate modifica sau dispare cu schimbarea poziției bolnavului; schimbarea poziției poate determina apariția sincopei și de obicei există febră, anemie, viteza de sedimentare a hematiilor crescută, sau alte semne de boală sistemică. Ecocardiografia evidențiază prezența tumorii atriale stîngi. *Suflul diastolic din insuficiența aortică severă, suflul Austin-Flint,* poate fi confundat cu cel din stenoza mitrală. Dar acest suflu este însoțit de galop diastolic ventricular și este mai puternic în mijlocul diastolei. Zgomotul puternic (pocnitura) de deschidere a valvei mitrale lipsește. Inhalarea de nitrit de amil scade intensitatea acestui suflu prin reducerea presiunii diastolice din aortă, în timp ce tahicardia reflexă și creșterea debitului cardiac accentuează suflul din stenoza mitrală. Ecocardiografia este deosebit de utilă pentru diagnosticul diferențial al suflului Austin-Flint de cel din stenoza mitrală, prin evidențierea *flutter*-ului caracteristic al valvulei mitrale anterioare în timpul diastolei, produsă de jetul regurgitat din aortă.

Tratament. *Medical.* La bolnavii cu stenoză mitrală ușoară, restricția de la activități obositoare poate asigura mulți ani de existență normală.

Pentru prevenirea infecțiilor streptococice și recurențelor reumatismului articular acut trebuie făcută profilaxia continuă cu moldamin. Pentru prevenirea endocarditei bacteriene trebuie administrat tratamentul antimicrobian în doze terapeutice înainte și după intervenții stomatologice sau chirurgicale în special pe căile genito-urinare. La bolnavii cu simptomatologie moderată, limitarea activității trebuie asociată cu restricția aportului de sare și/sau administrarea de diuretice. Nu există motive pentru folosirea digitalei la bolnavii cu ritm sinusal, deoarece funcția ventriculară stîngă

este normală și digitala nu are nici un efect asupra tahicardiei determinată de efort. Cînd apare fibrilația atrială pentru prima dată, este indicată încercarea de conversie electrică a ritmului, urmată de terapia de întreținere cu chinidină. În stenoza mitrală severă, fibrilația atrială cronică va apare cu timpul în cursul acestui tratament. În aceste condiții trebuie administrată digitala pentru menținerea unui ritm ventricular la un nivel acceptabil atît în repaus cît și în timpul efortului moderat. La bolnavii la care ritmul ventricular este greu de controlat chiar cu doze mari de digitală, se vor adăuga agenți blocanți beta-adrenergici (propranolol) în doze mici care pot fi eficiente în controlul răspunsului ventricular. În cursul unui *stress*, de exemplu pneumonia, bolnavii cu fibrilație atrială pot reacționa prin apariția unui răspuns ventricular rapid datorită măririi conducerii atrio-ventriculare consecutivă descărcării excesive de adrenalină. În aceste circumstanțe adăugarea de agenți blocanți beta adrenergici la tratamentul cu digitală, poate duce la o reducere mai eficientă a ritmului ventricular decît mărirea dozei de digitală. Apariția manifestărilor de embolie sistemică necesită tratament îndelungat cu anticoagulante. Riscul emboliilor recurente este mult crescut de fibrilația atrială.

Chirurgical. Pentru aprecierea oportunității intervenției chirurgicale sînt luați în considerare o serie de factori: apariția și severitatea simptomatologiei clinice, adaptarea la diferite regimuri de activitate, gravitatea stenozării orificiului mitral, asocierea altor defecte valvulare, apariția emboliilor sistemice ș.a. La bolnavii cu simptomatologie tipică la activitate normală (Cat. II din clasificarea NYHA) nu este indicată de obicei operația decît dacă survin embolii sistemice recurente. Asocierea unei regurgitări mitrale severe este indicație pentru înlocuirea valvei cu proteză. Alte situații care fac necesară protezarea valvei mitrale sînt: apariția hipertrofiei ventriculare stîngi accentuate, o marcată îngroșare și imobilitate a valvulei anterioare evidențiată la ecografie, valvulotomia anterioară. La bolnavii la care simptomele apar la o activitate redusă (Cat. III NYHA) sau în repaus (Cat. IV NYHA), evoluția fără tratament chirurgical este foarte proastă (sub 20% supraviețuiesc peste 5 ani), indicația operatorie fiind foarte clară.

Prezența hipertensiunii pulmonare severe a fost considerată multă vreme ca o contraindicație relativă pentru operație, dar studii recente arată că chiar rezistența vasculară pulmonară severă regresează invariabil postoperator. Un oarecare grad de reducere a rezistenței vasculare pulmonare apare chiar în cîteva ore postoperator. La majoritatea bolnavilor explorați prin cateterism după 6 luni pînă la 1 an de la operație, presiunea în artera pulmonară și rezistența vasculară pulmonară reveniseră la normal.

3.12.3. INSUFICIENȚA AORTICĂ

Insuficiența aortică dobîndită este în marea majoritate a cazurilor de etiologie reumatismală, dar a fost descrisă și ca o complicație a unui număr însemnat de boli sistemice: artrită reumatoidă, sindrom Marfan, sindrom Hurler, hipertensiune arterială sistemică severă, endocardită infecțioasă. Istoricul atent este de mare ajutor în stabilirea etiologiei. În insuficiența aortică cronică de etiologie reumatismală, valvulele aortice sînt cicatriceale,

îngroșate și retractate, neputîndu-se închide în timpul diastolei. În cursul evoluției de lungă durată se poate adăuga dilatarea marcată a aortei ascendente și inelului aortic. La copil și adolescent, insuficiența aortică asociată cu stenoza este de cele mai multe ori de etiologie reumatismală. Regurgitarea aortică poate fi însoțită de cea mai accentuată dilatare și hipertrofie ventriculară stîngă întîlnită în bolile valvulare. Aproximativ 70% din bolnavii cu insuficiență aortică sînt de sex masculin.

În insuficiența aortică defectul funcțional constă în scurgerea retrogradă a sîngelui din aortă în ventriculul stîng în timpul diastolei, determinînd o presiune diastolică scăzută în aortă și creșterea volumului diastolic al ventriculului stîng. Cantitatea de sînge propulsat în aortă în timpul sistolei este anormal de mare, deoarece conține volumul — bătaie normal plus sîngele regurgitat în timpul diastolei precedente. În insuficiența aortică severă cantitatea de sînge regurgitat poate fi egală sau chiar să depășească volumul-bătaie. Inițial, compensarea acestui volum de supraîncărcare a ventriculului stîng se face prin mecanismul Frank-Starling (creșterea volumului diastolic); într-o regurgitare aortică ușoară are loc o golire sistolică crescută și o ușoară dilatare cronică a ventriculului stîng. Pe măsură ce regurgitarea devine mai severă, ventriculul stîng se dilată progresiv, iar peretele ventricular se hipertrofiază. Dilatarea și hipertrofierea compensatorie a ventriculului stîng permit eliminarea unui volum-bătaie mai mare, dar cu scurtarea normală a fiecărei unități contractile din această circumferință mărită. Fiziopatologia insuficienței aortice este asemănătoare cu supraîncărcarea volumetrică a ventriculului stîng din insuficiența mitrală, dar cu două mari diferențe: *1)* Volumul-bătaie crescut este trimis în interiorul unui sistem cu presiune crescută (aortă), în consecință presiunea sistolică din ventriculul stîng și aortă sînt crescute uneori la peste 160 mm Hg. Hipertrofia și dilatarea ventriculară stîngă, datorite presiunii crescute și volumului de supraîncărcare, duc la creșterea consumului de oxigen al miocardului; *2)* Presiunea diastolică scăzută în aortă afectează perfuzia arterelor coronare. Normal, circulația în arterele coronare se face în timpul diastolei; reducerea presiunii diastolice care însoțește insuficiența aortică, face ca fluxul sanguin coronar să devină inadecvat atît în cursul efortului cît și atunci cînd ritmul cardiac și presiunea diastolică devin foarte scăzute, cum se întîmplă în somn. Creșterea consumului de oxigen la miocard asociată cu relativa subperfuzie a patului coronar, poate duce la dezechilibru între nevoile de oxigen și aport. Astfel, spre deosebire de bolnavii cu insuficiență mitrală, cei cu insuficiență aortică fac în mod obișnuit angină pectorală în absența bolii arterelor coronare. Atît timp cît miocardul ventricular are contractilitate normală, fracția de ejecție a ventriculului stîng este menținută la valori normale (peste 55%), debitul cardiac este normal și presiunea diastolică din ventriculul stîng poate rămîne aproape de valori normale în ciuda dilatării ventriculare. În timp, datorită regimului permanent de supraîncărcare, apare afectarea miocardică, scăderea contractilității, volumul rezidual în ventriculul stîng crește ca și presiunea la sfîrșitul diastolei. În stadii avansate de insuficiență aortică, presiunea diastolică din aortă și cea din ventriculul stîng pot atinge echilibrul la sfîrșitul diastolei, ducînd la scurtarea duratei suflului. Uneori poate apare chiar „preînchiderea" valvei mitrale din cauza disocierii între presiunea crescută din ventriculul stîng și presiunea din atriul stîng care rămîne

la nivel mai scăzut. Această situație poate apare brusc în regurgit area aortică severă ca cea din endocardita bacteriană cînd nu există timp sufi cient pentru apariția dilatării și hipertrofiei ventriculului stîng. Preînchi derea valvei mitrale se aude ca un zgomot „pocnit", la mijlocul sau către sfî rșitul diastolei. În stadii avansate ale insuficienței aortice, debitul cardiac sca de și presiunea diastolică (la sfîrșitul diastolei) în ventriculul stîng crește progresiv din cauza insuficienței miocardice. Presiunea medie din atriul stîng crește, ducînd la reducerea complianței pulmonare, edem interstițial și chiar ede m pulmonar acut.

Simptome și evoluție clinică. La copil și adolescent boala valvulară aortică de etiologie reumatismală este reprezentată de obicei de insuficiența aortică pură sau în asociere cu grade variate de stenoză. Este necesară o perioadă evolutivă de aproximativ 10 ani pentru ca leziunile să progrese pînă la un stadiu sever. Bolnavul poate fi asimptomatic în ciuda unei regurgitări aortice importante, sau poate acuza palpitații determinate de volumul-bătaie crescut de contracția viguroasă a ventriculului stîng, sau de aritmia atrială tranzitorie. Prezența cefaleei în timpul efortului se datorește presiunii sanguine sistolice crescute. Primele simptome, datorite debutului disfuncției ventriculare stîngi sau insuficienței coronariene, sînt dispneea la efort și angina pectorală. Dispneea apare ca rezultat al creșterii presiunii diastolice a ventriculului stîng și presiunii medii crescute în atriul stîng în timpul efortului. Angina pectorală debutează de obicei ceva mai tîrziu, la 2—3 ani după apariția dispneei. Ea poate apare în timpul efortului și poate răspunde sau nu la tratamentul cu nitroglicerină. Angina pectorală poate fi atipică, apărînd în repaus sau în cursul nopții, datorită probabil unui ritm cardiac scăzut care duce la o foarte scăzută presiune diastolică în aortă și o perfuzie inadecvată a coronarelor. Debutul anginei nocturne, asociat cu transpirații profuze și tahicardie, în special la bolnavii tineri, este de rău prognostic. Studiul prospectiv al unui lot de bolnavi tineri cu insuficiență aortică reumatismală, raportează că în 90% din cazuri triada: hipertrofie marcată a ventriculului stîng pe electrocardiogramă, evidențierea radiologică a hipertrofiei ventriculare stîngi și presiunea arterială sistolică peste 140 mm Hg și/sau presiunea diastolică sub 40 mm Hg, precede cu 5—6 ani apariția anginei pectorale, insuficienței cardiace sau morții subite. O dată cu apariția decompensării ventriculare stîngi, bolnavii cu insuficiență aortică severă fac infecții respiratorii recurente și prost tolerate. Ei fac insuficiență cardiacă congestivă și prezintă riscul morții subite. Moartea subită, deși nu este la fel de frecventă ca în stenoza aortică, nu reprezintă o eventualitate foarte rară și se datorește probabil fibrilației ventriculare. În stadii avansate ale insuficienței aortice severe, apare ortopneea, dispneea paroxistică nocturnă și uneori insuficiența ventriculară dreaptă. În insuficiența aortică din endocardita bacteriană nu există timp suficient pentru instalarea mecanismelor compensatorii și evoluția clinică este fulminantă cu apariția insuficienței ventriculare stîngi rezistentă la tratament.

Examen fizic. Presiunea arterială arată hipertensiune sistolică și presiune diastolică scăzută. Presiunea diastolică nu reprezintă în mod necesar un indiciu al severității refluxului; unii bolnavi cu regurgitare aortică severă pot avea presiunea diastolică de 60 mm Hg. Cînd presiunea diastolică este de 35 mm Hg sau mai puțin, nu este posibil să se obțină o citire

corectă a ei prin metoda cu manșetă. Un semn clinic caracteristic, determinat de volumul-bătaie crescut și rapida regurgitare a sîngelui din aortă, constă în pendularea capului (mișcare de clătinare a capului cu fiecare sistolă, vizibilă de la distanță). Alte semne clinice datorite aceluiași mecanism sînt: pulsația vizibilă a arterelor carotide *(puls Corrigan)*, pulsul periferic amplu „în ciocan de apă" cu creștere rapidă și descreștere bruscă, semnul Quincke (la ușoara compresie a patului unghiilor este vizibilă alternanța de roșeață cu paloare, cu fiecare ciclu cardiac) un zgomot puternic, asemănat cu „împușcătura de pistol" la auscultația cu stetoscopul a arterelor femurale și *suflul Duroziez* (un suflu puternic, zgomotos, perceput la arterele femurale, făcînd ușoara lor apăsare cu diafragma stetoscopului). La palparea regiunii precordiale poate fi simțită o vibrație diastolică în regiunea inferioară a marginii stîngi a sternului și o ușoară vibrație sistolică palpabilă în zona aortei, la venele jugulare și arterele carotide. Vîrful cordului este deplasat lateral, iar șocul apexian este hiperchinetic, cu o marcată retracție în timpul sistolei.

Semnul de diagnostic al insuficienței aortice este *suflul diastolic descrescendo pe marginea stîngă a sternului*, în spațiile intercostale III-IV. Suflul poate fi transmis către apex, spațiul II intercostal și uneori spre marginea dreaptă a sternului, dacă se asociază dilatarea aortei. În insuficiența aortică ușoară și moderată suflul diastolic este de tonalitate înaltă și de intensitate redusă, fiind perceput numai la începutul diastolei; este auzit mai bine în expir complet și bolnavul aplecat către înainte. În unele cazuri suflul este mai puternic în poziția culcat. În insuficiența aortică cu regurgitare severă, suflul poate fi mai aspru și poate dura toată diastola. În evoluție, pe măsura agravării insuficienței aortice sau în regurgitarea aortică acută, suflul diastolic poate deveni mai scurt prin echilibrarea presiunii din aortă cu presiunea diastolică mult crescută din ventriculul stîng. Uneori poate fi perceput un zgomot puternic determinat de preînchiderea valvei mitrale. La bolnavii la care insuficiența aortică se datorește dilatării anevrismale primare a aortei ascendente sau dilatării inelului aortic, ca în sindromul Marfan, suflul diastolic poate fi mai puternic în dreapta sternului, această localizare fiind cheia pentru căutarea acestei etiologii. În insuficiența aortică severă se aude invariabil un suflu sistolic de ejecție în aria aortei, care este transmis în venele jugulare și arterele carotide. Acesta poate fi destul de puternic chiar în prezența insuficienței aortice pure, reflectînd un volum-bătaie extrem de crescut transmis prin valva aortică deformată. Frecvent în insuficiența aortică severă se aude un suflu diastolic apical *suflul Austin-Flint*. Acest suflu este caracterizat prin debutul său concomitent cu zgomotul III, este mai puternic la mijlocul diastolei și are adesea o accentuare presistolică. Suflul Austin-Flint este datorit probabil interferenței deschiderii valvulei mitrale anterioare cu jetul regurgitat în ventriculul stîng și creșterii mult mai rapide a presiunii diastolice din acest ventricul decît în atriul stîng. Efectul acestor perturbări ale regimului de presiune din cavități constă în împiedicarea deschiderii complete a valvei mitrale în timpul diastolei, ducînd la un flux turbulent care traversează orificiul mitral. Trebuie avută în vedere însă și posibilitatea frecventă a prezenței stenozei mitrale reumatismale asociate. Diagnosticul diferențial între insuficiența aortică asociată cu ste-

noza mitrală și suflul Austin-Flint din insuficiența aortică pură poate fi foarte greu de făcut. Diferențierea poate fi făcută după inhalarea de nitrit de amil, care are ca efect diminuarea suflului diastolic și suflului Austin-Flint, dar accentuează suflul din stenoza mitrală organică. Uneori, în stadii avansate ale insuficienței aortice, în prezența dilatării și insuficienței ventriculului stîng, poate fi auzit un suflu holosistolic apical de regurgitare mitrală relativă.

Electrocardiograma arată de obicei hipertrofie ventriculară stîngă, uneori accentuată, asociată cu modificări ale segmentului S-T și undei T. Uneori undele P pot fi ascuțite, bifide, datorită hipertrofiei atriale stîngi. Cînd apare boala miocardică pot surveni tulburări de conducere intraventriculară sau bloc de ramură stîngă. Fibrilația atrială este o complicație rară și tardivă în insuficiența aortică izolată.

Examenul radiologic evidențiază dilatarea ventriculului stîng și aortei; „butonul" aortei este evident și aorta ascendentă are pulsații viguroase. Dilatarea ventriculului stîng este caracterizată prin coborîrea și deplasarea laterală a vîrfului cordului, ventriculul fiind proeminent și „culcat" pe coloana vertebrală în proiecția OAS. În regurgitarea aortică severă poate fi evidențiată dilatarea atriului stîng, cu esofag baritat în proiecția OAD.

Echocardiografia. În prezența supraîncărcării volumetrice a ventriculului stîng, echografia evidențiază un *flutter* al foiței anterioare a valvei mitrale în timpul diastolei, aspect care se datorește jetului de regurgitare care lovește această valvulă. Absența imaginii de *flutter* al valvulei mitrale anterioare nu exclude totuși insuficiența aortică. Adesea echocardiografia evidențiază dilatarea cavității ventriculare stîngi, uneori și dilatarea atriului stîng. Închiderea prematură și deschiderea întîrziată a valvei mitrale este constatată în insuficiența aortică severă, datorită regurgitării masive asociată cu creșterea rapidă a presiunii diastolice din ventriculul stîng.

Cateterismul cardiac. La copii și adolescenți, rar este necesar cateterismul cardiac și angiocardiografia, deoarece în prezența insuficienței aortice clare, aceste investigații furnizează foarte puține date în plus față de examenul clinic. Ele preced de obicei tratamentul chirurgical, evaluînd stadiul funcțional al miocardului ventricular stîng și aprecind leziunile asociate. Injectarea supravalvulară a substanței de contrast realizează o vizualizare radiologică adecvată a ventriculului stîng și aortei. Presiunea sistolică din ventriculul stîng și aortă este moderat crescută, iar presiunea diastolică din aortă este scăzută. Cînd funcția miocardului ventricular stîng este normală, presiunea diastolică din ventriculul stîng este normală, sau moderat crescută (sub 20 mm Hg), iar debitul cardiac este normal. În insuficiența aortică cu evoluție îndelungată, se constată creșterea volumului diastolic calculat în ventriculul stîng însoțită sau nu de creșterea presiunii ventriculare stîngi la sfîrșitul diastolei. Reducerea fracției de ejecție, a debitului cardiac și creșterea marcată a presiunii diastolice în ventriculul stîng, indică disfuncția miocardului ventricular stîng care poate crește riscul operator. În aceste condiții, presiunile diastolice din ventriculul stîng și aortă pot deveni egale la sfîrșitul diastolei, la valori de 35—40 mm Hg sau chiar mai mult, determinînd închiderea precoce a valvei mitrale din cauza unei presiuni mai crescute în ventriculul stîng decît în atriul stîng în ultima parte a diastolei.

Diagnostic diferențial. Cînd insuficiența aortică ușoară este asociată cu boala valvei mitrale, presiunea aortică poate fi normală și suflul de la

începutul diastolei poate fi confundat cu suflul *Graham-Steel* de regurgitare pulmonară. În prezența bolii mitrale severe cu hipertensiune pulmonară, diagnosticul diferențial prin examenul clinic este imposibil, dar aortografia lămurește diagnosticul. Proba la efort, cu creșterea presiunii în aortă, accentuează suflul de insuficiență aortică dar de obicei nu îl influențează pe cel din regurgitarea pulmonară.

Tratament. *Medical.* În insuficiența aortică accentuată se recomandă evitarea eforturilor pentru prevenirea aritmiilor ventriculare. Este recomandată profilaxia infecțiilor streptococice, a recidivelor atacurilor acute de reumatism, precum și profilaxia endocarditei bacteriene prin folosirea antibioticelor în timpul și după intervenții stomatologice și chirurgicale. La bolnavii cu insuficiență aortică acută în cadrul endocarditei bacteriene, folosirea nitroprusidului de sodiu ca vasodilatator poate reduce supraîncărcarea cordului, îndepărtînd insuficiența ventriculară acută pînă la operație. La bolnavii cu angină pectorală nitroglicerina nu este de obicei eficientă; în plus acest drog determină vasodilatație arterială periferică, putînd reduce și mai mult presiunea diastolică din aortă. O dată cu apariția dispneei și ortopneei, simptome precoce de insuficiență ventriculară stîngă, administrarea digitalei, diureticelor și restricția aportului de sodiu, pot ameliora substanțial starea bolnavului.

Chirurgical. O dată cu apariția insuficienței ventriculare stîngi importante, boala se agravează rapid. Deși evoluția naturală nu este rapidă ca în stenoza aortică, după apariția simptomatologiei accentuate media speranței de viață este de numai aproximativ 7 ani. Cînd dispneea și angina devin supărătoare la activitate redusă (cat. III NYHA) în ciuda unui tratament medical adecvat, trebuie avut în vedere tratamentul chirurgical. Tratamentul chirurgical trebuie recomandat chiar în absența simptomelor severe la bolnavii tineri care prezintă triada: dilatare ventriculară stîngă severă, anomalii accentuate pe electrocardiogramă și presiune arterială sistolică peste 140 mm Hg sau presiune arterială diastolică sub 40 mm Hg. Un mare număr dintre acești bolnavi se agravează și mor în următorii cîțiva ani. Este de dorit ca tratamentul chirurgical să se facă înaintea debutului bolii miocardice ventriculare ireversibile.

3.12.4. STENOZA AORTICĂ

Este în marea majoritate a cazurilor o leziune congenitală, două treimi din bolnavi fiind băieți. Cînd se datorește bolii reumatismale, repartiția pe sexe este egală, stenoza aortică fiind frecvent asociată cu boala valvei mitrale. În valvulopatia reumatismală valva aortică este îngroșată, cicatriceală, cu fuziunea comisurilor și poate fi asociată cu insuficiență aortică. În stenoza aortică importantă se produce hipertrofia concentrică a ventriculului stîng cu îngroșarea accentuată a pereților ventriculari și dilatarea poststenotică a aortei ascendente. În absența insuficienței ventriculare stîngi, atriul stîng este de obicei normal. Stenoza aortică determină trei simptome cardinale: angină pectorală, sincopă și simptome datorite insuficienței ventriculare stîngi. În stenoza aortică severă acestea apar în copilărie. În grade ușoare sau moderate de stenoză simptomele apar tîrziu, de obicei în decada a șasea de viață.

3.12.5. INSUFICIENȚA VALVEI TRICUSPIDE

Insuficiența valvei tricuspide de etiologie reumatismală este rară. Anomalia este asociată de obicei cu boala reumatică a altor valve cardiace, în special cea mitrală. Ea poate apare ca leziune organică sau, mult mai frecvent, este funcțională secundară dilatării ventriculului drept în hipertensiunea pulmonară severă. Alte forme de hipertensiune pulmonară severă ca sindromul Eisenmenger din bolile congenitale de cord sau cea determinată de boli pulmonare cronice, pot produce regurgitare tricuspidă funcțională. De obicei leziunile organice reumatice ale valvei tricuspide sînt mixte, insuficiența fiind asociată cu stenoza. Insuficiența izolată a valvei tricuspide poate fi congenitală, de exemplu malformația Ebstein.

În insuficiența valvei tricuspide se produce scurgerea retrogradă a unei cantități de sînge din ventriculul drept în atriul drept în timpul sistolei ventriculare. Fiziopatologia insuficienței tricuspide se aseamănă cu cea a insuficienței mitrale, afectînd însă cordul drept. În insuficiența tricuspidă ușoară, cînd presiunea diastolică din ventriculul drept nu este crescută, presiunea medie din atriul drept este normală, fără proeminența undei V a pulsului jugular. Pe măsură ce presiunea intraventriculară dreaptă și presiunea medie atrială dreaptă cresc din cauza unei regurgitări importante, unda jugulară V crește, atingînd un nivel foarte accentuat în insuficiența ventriculară dreaptă.

Examenul clinic al bolnavului cu insuficiență severă a valvei tricuspide evidențiază unda V înaltă în pulsul venos jugular. Pot fi decelate pulsații hepatice în sistolă, hepatomegalie importantă, ascită și edeme periferice. În regurgitarea tricuspidă secundară hipertensiunii pulmonare severe, se poate palpa în spațiul doi intercostal stîng, pulsația unui segment al arterei pulmonare, iar auscultatoriu poate fi remarcată accentuarea zgomotului de închidere a valvei pulmonare. Pot fi de asemenea evidențiate prin palpare, un freamăt pe marginea stîngă a sternului, în porțiunea inferioară și dilatarea ventriculului drept în aceeași zonă. Auscultatoriu se percepe un suflu pansistolic lîngă marginea stîngă a sternului în porțiunea inferioară și substernal, iradiat spre marginea dreaptă a sternului. Poate fi auzită o uruitură la începutul diastolei, determinată de creșterea fluxului sanguin care traversează valva tricuspidă. În leziunea organică a valvei, de etiologie reumatismală, suflul diastolic este lung, ocupînd toată diastola, produs de stenoza valvulară asociată. Un element caracteristic al suflului sistolic de regurgitare tricuspidă este intensificarea lui în cursul inspirației *(semnul Carvallo)* și în timpul *manevrei Müller* (inspir cu glota închisă). Această manevră duce la scăderea intensității suflului de regurgitare mitrală.

Electrocardiograma evidențiază hipertrofie ventriculară dreaptă. Fibrilația atrială este frecvent întîlnită în insuficiența valvei tricuspide.

Examenul radiologic evidențiază de obicei cardiomegalie mai ales pe seama dilatării atriului și ventriculului drept, cu semne de hipertensiune pulmonară.

Cateterismul cardiac evidențiază presiunea crescută din atriul drept cu proeminența undei C-V a cărei înălțime crește în inspir și un Y rapid descendent.

3.12.6. STENOZA VALVEI TRICUSPIDE

Această leziune este rar izolată. Aproape totdeauna este însoțită de afectarea reumatică a altor valve cardiace. 70—80% din bolnavii cu stenoză de tricuspidă sînt de sex feminin, avînd de obicei afectată și valva mitrală. Cauze rare de stenoză de tricuspidă sînt: boala carcinoidă cardiacă, fibroelastoza endomiocardică, obstrucția prin mixom atrial drept.

Anomalia primară în stenoza de tricuspidă, ca și în cea mitrală, constă în obstrucția mecanică a umplerii ventriculare. Aceasta duce la o presiune medie ridicată în atriul drept și un gradient crescut de presiune care traversează valva tricuspidă în cursul diastolei. Semnele periferice de congestie venoasă pot apare la un gradient de presiune sub 10 mm Hg, adesea la numai 3—4 mm Hg, mult mai scăzut decît cel observat în stenoza mitrală. Stenoza de tricuspidă trebuie suspectată în special la bolnavul care are semne de afectare multivalvulară asociate cu congestie venoasă localizată în dreapta, dar fără evidența hipertensiunii pulmonare marcate. Dispneea și ortopneea, semne de încărcare venoasă pulmonară, pot să nu fie accentuate sau pot chiar lipsi, în ciuda prezenței stenozei valvei mitrale. Acest fapt se datorește prezenței obstrucției tricuspide care se opune la creșterea brutală a fluxului sanguin în patul vascular pulmonar. Acest efect poate explica evoluția clinică de obicei îndelungată a bolii.

3.12.7. INSUFICIENȚA VALVEI PULMONARE

Această anomalie însoțește hipertensiunea pulmonară severă determinată de leziuni valvulare localizate în stînga.

Suflul diastolic este de tonalitate înaltă, descrescendo și perceput mai bine în regiunea inferioară a marginii stîngi a sternului. El poate fi uneori greu sau chiar imposibil de diferențiat de cel din insuficiența aortică moderată. Trebuie subliniat că de departe cea mai frecventă cauză a acestui suflu, la bolnavul cu boală valvulară reumatismală, o reprezintă insuficiența aortică.

3.12.8. STENOZA VALVEI PULMONARE

Anomalia este, în majoritatea cazurilor, determinată de malformații congenitale. Dintre foarte rarele cauze dobîndite menționăm stenoza pulmonară subvalvulară asociată cu stenoza hipertrofică subaortică, datorite bombării septului interventricular în cavitatea ventriculară dreaptă, și tumora intrapericardică care compresează trunchiul arterei pulmonare sau traiectul de ieșire din ventriculul drept, determinînd apariția unui gradient de presiune între ventriculul drept și artera pulmonară.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALLEN H. D., LANGE L. W., SAHN D. J., GOLDBERG S. J. — „Ultrasound Cardiac Diagnosis" Symposium on Pediatric Cardiology, *The Pediatric Clinics of North America*, 1978, 25, 1; 677.

2. DUPUIS C., KACHANER J., QUERO-JIMENEZ M., PERNOT C., REY C. — *„Cardiopathies valvulaires rhumatismales"*, Cardiologie Pédiatrique, Flammarion Medicine-Sciences, 1981.
3. GOLDBERG S. J., ALLEN H. D., SAHN D. J. — Pediatric and Adolescent *Echocardiography, Year Book Medical Publishers*, Inc. Chicago, London, 1980; 214, 225, 238, 269, 283.
4. GUNTHEROT W. G. — „Initial Evaluation of the Child for Heart Disease" Symposium on Pediatric Cardiology, *The Pediatric Clinics of North America*, 1978, 25, 1; 657.
5. KAPLAN S. — „Rheumatic Endocarditis", Nelson Textbook of Pediatrics, Vaughan V. C., Mc Kay R. J., Nelson W. E., W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1975.
6. KAPLAN E. L. — „Acute Rheumatic Fever", Symposium on Pediatric Cardiology, *The Pediatric Clinics of North America*, 1978, 25, 1; 817.
7. NADAS A. S. — Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease", Nadas Pediatric Cardiology, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1972.
8. ROSS J. J r. — „Acquired Valvular Heart Disease", Cecil Textbook of Medicine, Beason P. B., Mc Dermot W., Wyngaarden J. B., W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1979.
9. STOLLERMAN G. H. — „Rheumatic Fever", Textbook of Rheumatology, Kelley W. N., Harris, Jr. E. D., Ruddy S., Sledge C. B., W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1981.

3.13. SINDROMUL PROLAPSULUI VALVEI MITRALE

MIRCEA MAIORESCU, EUGEN CIOFU

Acest sindrom, identificat inițial prin modificările auscultatorii pe care le determină, a primit o varietate de nume: sindrom de vlavă mitrală moale *(floppy mitral valve syndrome)*, sau sindrom de „suflu-clic". În ultimii ani a fost recunoscut cu frecvență crescută ca rezultat al creșterii acurateții diagnosticului pe care o oferă echocardiografia.

Etilogie și patologie. Constatările patologice în sindromul prolapsului valvei mitrale constau în degenerarea mixomatoasă a valvei, asociată adesea cu un surplus de țesut valvular și cu alungirea și alte anomalii ale cordajelor tendinoase. Uneori modificările degenerative ale valvei sînt asociate cu depunere de material mucopolizaharid acid. Cauza acestei anomalii este necunoscută deși s-a constatat asocierea cu sindrom Marfan (în forma completă sau incompletă), *osteogenesis imperfecta*, sindrom Ehlers-Danlos și alte boli ale țesutului conjunctiv. A fost raportat la peste 15% din bolnavii cu defect septal atrial în *ostium secundum*. Sindromul poate fi asociat cardiomiopatiei hipertrofice (hipertrofia asimetrică a septului interventricular). Sindromul prolapsului valvei mitrale este mult mai frecvent la sexul feminin și are de obicei caracter familial.

Fiziopatologie. Structura anormală a valvei mitrale afectează atît valvula anterioară cît și pe cea posterioară, dar efectele sînt mult mai accentuate asupra valvulei posterioare. Odată cu debutul contracției ventriculului stîng, are loc inițial închiderea normală a valvei mitrale, dar în timpul ejecției ventriculare, pe măsură ce volumul cardiac descrește, are loc o mișcare bruscă către interiorul atriului stîng a valvulelor mitrale. Această mișcare rapidă către posterior este urmată de punerea sub tensiune a cordajelor tendinoase și altor structuri ale valvei, care provoacă un zgomot de „clic" mezosistolic. După prolapsul sau hernierea valvulelor către interiorul atriului stîng apare un suflu sistolic de regurgitare mitrală. La unii bolnavi prolapsul posterior al valvulelor se produce mult mai gradat, încă de la începutul

sistolei și de aceea zgomotul de „clic" lipsește. Regurgitarea mitrală poate lipsi, poate fi ușoară sau severă și uneori poate progresa în cîțiva ani. La acești bolnavi apare cu frecvență crescută ruptura cordajelor tendinoase cu regurgitare mitrală acută (asociată uneori cu endocardita bacteriană). La mulți bolnavi a fost demonstrată, prin angiocardiografie, perturbarea contracției ventriculului stîng, dar nu se știe încă dacă aceasta are vreo legătură cu prolaspul valvei. Bolnavii prezintă în mod obișnuit frecvente tulburări de ritm și dureri precordiale cărora nu li se poate da încă o explicație clară.

Simptome și evoluție clinică. Spectrul simptomelor este larg, dar cuprinde de obicei dureri precordiale, slăbiciune, oboseală, palpitații, dispnee și uneori delir. Durerile precordiale nu sînt tipice pentru angina pectorală, de obicei nu apar la efort și pot fi prelungite. Uneori simptomele sînt vagi și există o incidență crescută a anomaliilor testelor psihologice la acești bolnavi. Delirul și palpitațiile nu sînt, de cele mai multe ori, concomitente cu tulburările de ritm. Dispneea nu este progresivă și nu este asociată cu semne de insuficiență cardiacă. Fiind o entitate relativ recent identificată, istoria naturală a prolapsului valvei mitrale nu este bine cunoscută. Se poate totuși estima că sindromul are o frecvență relativ mare în populația generală (probabil peste 1%) sugerînd că mulți indivizi pot rămîne asimptomatici toată viața. Într-un studiu retrospectiv a 50 bolnavi identificați cu 14 ani în urmă, incidența complicațiilor severe a fost de 15%. Acestea au fost: regurgitarea mitrală progresivă (9%), endocardita bacteriană (6%), un bolnav a murit după ruperea cordajelor tendinoase, iar un altul după instituirea tratamentului cu chinidină pentru frecvente extrasistole ventriculare. Un bolnav a făcut fibrilație ventriculară nefatală. S-a constatat că toți bolnavii care au făcut complicații aveau semne auscultatorii („clic" mezosistolic — suflu la sfîrșitul sistolei).

Examen fizic. Semnul cardinal pentru acest sindrom este apariția „clic"-ului mezosistolic care apare în general la 0,14 secunde sau mai mult după primul zgomot cardiac. Uneori aceasta este singura constatare, dar de cele mai multe ori zgomotul „clic" este urmat de suflu sistolic cu caracter *crescendo-descrescedo* (rombic) situat în a doua parte a sistolei. Unii bolnavi cu elemente echocardiografice de prolaps de valvă mitrală au suflu holosistolic fără „clic". Modificările în caracteristicile „clic"-ului și suflului provocate de unele manevre, ajută la indentificarea sindromului. Manevrele care scad volumul cardiac tind să accentueze prolapsul valvei mitrale provocînd în acest fel deplasarea „clic"-ului și suflului către începutul sistolei (suflul este prelungit), în timp ce manevrele care cresc volumul cardiac deplasează „clic"-ul și suflul către sfîrșitul sistolei. Ortostatismul și manevra Valsalva, prin scăderea volumului ventricular stîng, deplasează semnele auscultatroii către zgomotul I al cordului, prelungind suflul. Inhalarea de nitrit de amil, produce un răspuns bifazic tipic: inițial scade numai intensitatea suflului, pentru ca ulterior să deplaseze „clic"-ul și suflul către începutul sistolei. Poziția „pe vine" sau producerea bradicardiei cu medicamente ca propranololul, cresc volumul cardiac și deplasează „clic"-ul către a doua jumătate a sistolei, în timp ce suflul se scurtează. Dovada clară a efectelor acestor manevre asupra semnelor auscultatorii se face prin înregistrarea fonocardiogramei.

64 — c. 341

Electrocardiograma. Anomaliile electrocardiografice sînt foarte frecvente, cea mai obișnuită fiind inversarea undei T în derivațiile II, III și aVF și ocazional în conducerile V5 și V6. Modificările segmentului ST și undei Q sînt rare. Unda U proeminentă și prelungirea intervalului QT a fost raportată în special la bolnavii cu istoric familial pozitiv. Frecvent

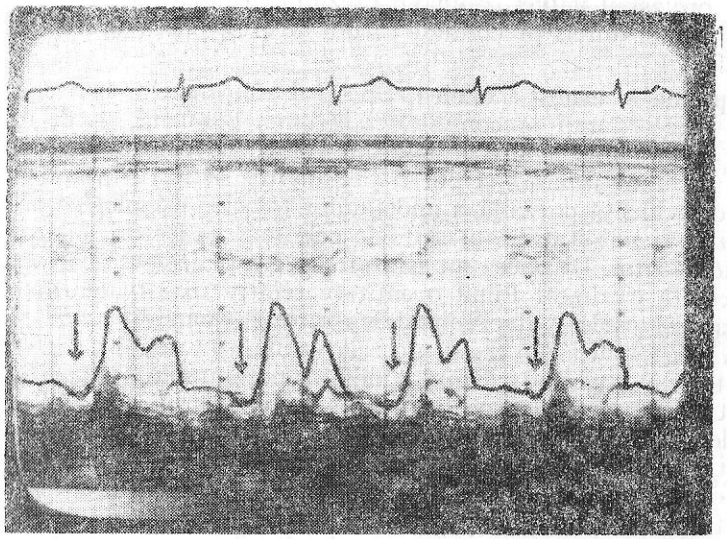


Fig. 3.235. — Echografie în modul M. Prolaps al valvei mitrale. Linia de închidere a valvei are evoluție orizontală urmată de deplasare bruscă către posterior (↓) situată telesistolic.

apar variate tulburări de ritm. La 40—50% din bolnavi apar frecvente contracții ectopice ventriculare, un semnificativ număr dintre aceștia făcînd episoade scurte sau prelungite de tahicardie ventriculară. Contracțiile premature atriale și tahicardia supraventriculară sînt de asemenea foarte frecvente.

Echocardiografia. Constatările echocardiografice sînt hotărîtoare pentru diagnostic. Au fost descrise două tipuri de anomalii. În varietatea cea mai frecventă, o închidere inițial normală a valvulei anterioare și posterioare este urmată de o mișcare orizontală sau lent posterioară la începutul sistolei ventriculare și de o deplasare bruscă către posterior a valvei în cea de-a doua jumătate a sistolei ventriculare (fig. 3.235). Adesea sînt înregistrate ecouri multiple din surplusul de țesut valvular. Al doilea tip de anomalie constă în mișcarea către posterior a valvulelor mitrale imediat după debutul sistolei; acestea capătă o poziție mai posterioară la mijlocul sistolei, urmată de o mișcare gradată către anterior, realizînd configurația „în hamac". Primul aspect echografic este asociat deobicei cu „clic"-ul și suflul sistolic, cel de-al doilea cu suflul holosistolic. Constatările echocardiografice pot fi depistate ocazional, în absența vreunui semn fizic, dar niciodată echocardiografia nu este normală la bolnavii cu semne tipice la examenul fizic.

Cateterismul cardiac. ventriculografia stîngă arată anomalii la aproape toți bolnavii studiați. De obicei presiunile intracardiace și debitul cardiac sînt normale, cu excepția cazurilor rare care au asociat cardiomiopatie hipertrofică sau regurgitare mitrală severă. Angiocardiografia frontală și laterală arată de obicei o marcată mărire a valvulelor mitrale care prolabează în atriul stîng în timpul sistolei; adesea prolapsul valvulei posterioare este mult mai accentuat. Anomaliile de contracție ale ventriculului stîng includ hipomotilitatea peretelui posterior și obliterarea sistolică a cavității. La unii bolnavi s-a constatat asocierea prolapsului valvei tricuspide, la alții prezența defectului septal atrial.

Diagnostic diferențial. Suflul din prolapsul valvei mitrale se aseamănă foarte mult cu cel din disfuncția mușchilor papilari și regurgitarea mitrală datorite bolii coronarelor, excepțională la copil. Prin semnele sale fizice, sindromul prolapsului valvei mitrale se aseamănă de asemenea cu stenoza hipertrofică subaortică (cardiomiopatia hipertrofică sau hipertrofia septală asimetrică). Diferențierea se poate face prin manevrele descrise anterior. Manevra Valsalva intensifică mult suflul din stenoza hipertrofică subaortică în timp ce îl prelungește pe cel din prolapsul valvei mitrale. În plus, în stenoza hipertrofică subaortică inhalarea nitritului de amil nu produce efectul bifazic (lipsește diminuarea inițială a intensității suflului). Echografic, în stenoza subaortică hipertrofică există o mișcare anterioară a valvulelor mitrale urmată de o mișcare către posterior, dar aceasta apare înaintea punctului C al echogramei, în timp ce în prolapsul valvei mitrale mișcarea posterioară apare după punctul C.

Tratament. La unii bolnavi cu simptomatologie semnificativă blocantele beta-adrenergice (propranololul) au îndepărtat durerile precordiale, în timp ce nitroglicerina este ineficientă. Propranololul poate totuși accentua oboseala sau dispneea. Deși aritmiile sînt frecvente, tratamentul lor cu medicamente antiaritmice este rezervat de obicei bolnavilor cu simptome severe sau aritmii amenințătoare de viață. La acești bolnavi este foarte utilă monitorizarea electrocardiografică timp de 24 ore. Fibrilația ventriculară a fost observată la bolnavi care aveau prelungirea intervalului QT. Tratamentul cu droguri antiaritmice este recomandat la bolnavi cu istoric familial, interval QT prelungit, fibrilație atrială sau sincopă în antecedente. Aceștia au risc crescut de moarte subită. La unii bolnavi palpitațiile pot răspunde la tratamentul cu propranolol. De cele mai multe ori însă controlul tulburărilor de ritm cu propranolol sau alte medicamente antiaritmice este foarte dificil.

Adevărata incidență a endocarditei infecțioase nu este cunoscută, dar există riscul acestei complicații, fapt care impune profilaxia în timpul procedurilor stomatologice sau chirurgicale.

Foarte rar regurgitarea mitrală poate fi progresivă necesitînd înlocuirea valvei.

Trebuie menționat totuși că la majoritatea bolnavilor evoluția clinică este benignă. Tratamentul trebuie rezervat bolnavilor cu simptomatologie marcată sau disritmii severe.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BARLOW J. B., POCOCK W. A. — "Mitral valve prolapse, the specific billowing mitral leaflet syndrome, or a significant non-ejection systolic click." *Amer. Heart J.* 1979, 97, 277.
2. DUPUIS C., KACHANER J., QUERO-JIMENEZ M., PERNOT C., REY C. — Cardiologie pédiatrique. Flammarion Médicine — Sciences, Paris, 1981, 266.
3. FEIGENBAUM H. — Echocardiography. Lea and Feibiger, Philadelphia, 1976, 119.
4. GOLDBERG S. J., ALLEN H. D., SAHN D. J. — Pediatric and Adolescent Echocardiography. A Handbook. Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, London, 1980, 225.
5. ROSS J. Jr. — The mitral valve prolapse syndrome. Cecil Textbook of Medicine, Paul B. Beeson, Walsh McDermott, James B. Wyngaarden, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London Toronto, 1979, 1188.
6. UDOSHI M. B., SHAH A., FISHER V. J., DOLGIN M. — „Incidence of mitral valve prolapse in subjects with thoracic skeletal abnormalities. A prospective study" *Amer. Heart J.*, 1979, 97, 303.

3.14. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ (HAP)

MIRCEA MAIORESCU, CONSTANȚA IACOB

Presiunea arterială pulmonară (PAP) a fost măsurată experimental pentru prima dată de Beutner în 1982, valorile medii găsite fiind de 14—23 mm Hg. Cournaud, în 1951, stabilește valoarea medie normală de 13 mm Hg la om.

Factorii care influențează fiziologic valorile PAP sînt vîrsta și altitudinea.

Fiziopatologie. La făt există în mod normal o rezistență vasculară pulmonară crescută care reduce semnificativ circulația sîngelui prin plămîn, asigurînd debitul placentar necesar. În acest stadiu tunica medie a arterelor musculare, cuprinsă între două limitante elastice (una internă și una externă) este foarte groasă.

La naștere, anularea circulației placentare și expansiunea alveolară produce scăderea rezistenței vasculare pulmonare, presiunea arterială pulmonară egalînd-o pe cea sistemică, pentru ca în următoarele 3—7 zile să coboare la valorile adultului.

Persistența unei musculare groase peste vîrsta de 6 luni are semnificația unei rezistențe arteriale și a unei presiuni venoase pulmonare crescute.

La sugarul născut și rămas la altitudine înaltă, scăderea PAP este mai mică și mai lentă. Astfel, dacă la nivelul mării și pînă la o înălțime de 1 500 m, valorile medii ale PAP scad după naștere la 12—15 mm Hg, la altitudinea de 3 000 m PAP se menține la valori medii de 25 mm Hg (Moss, 1979).

Recent au fost descrise cazuri cu HAP la nou-născuți prematuri, din mame tratate cu indometacină în timpul sarcinii (Dalens B., 1982). Experimental, indometacina are un efect constrictor asupra patului capilarelor pulmonare, explicată prin inhibiția prostaglandinelor E și F care au efecte reglatoare asupra rezistențelor vasculare pulmonare. Asocierea hipoxiei în cursul experimentului intensifică hipertensiunea arterială pulmonară, în mod considerabil.

La om, trecerea transplacentară a indometacinei a fost demonstrată, explicînd producerea vasoconstricției canalului arterial și a arteriolelor.

Modificarea presiunilor în circulația pulmonară depind, ca și în circulația sistemică, de:

— creșterea volumului de sînge în unitatea de timp,

— creșterea rezistenței vasculare, care se opune scurgerii sîngelui.

Hipertensiunea arterială pulmonară diferă însă fiziopatologic de hipertensiunea sistemică prin:

— gradient arterio-venos mic, care înlesnește complicarea unei hipertensiuni venoase pulmonare cu hipertensiune arterială pulmonară (ca în stenoza mitrală),

— existența unității funcționale „capilar-alveolă", care răspunde la creșterea rapidă a presiunii venoase pulmonare prin edem pulmonar acut.

În HAP valorile sistolice cresc peste 30 mm Hg, valorile diastolice peste 15 mm Hg și valorile medii peste 20 mm Hg.

Situațiile patologice cu hipertensiune arterială pulmonară se grupează în două categorii:

— HAP esențială sau primară, considerată încă o enigmă sub raport etiopatogenic,

— HAP secundară unor variate circumstanțe patologice ca:

— hipoxia cronică (de altitudine sau prin boli pulmonare cronice),

— boli congenitale de cord cu *shunt* mare stînga-dreapta,

— hipertensiunea pulmonară venoasă (stenoza mitrală),

— tromboemboliile,

— folosirea unor droguri cu efecte vasoconstrictoare pe arterele pulmonare (anorexigene, contraceptive).

În producerea hipertensiunii arteriale pulmonare la om un rol important îl are *reactivitatea patului vascular pulmonar*, care poate fi de grade variate: slabă, medie sau puternică (hiperactivă).

În funcție de patrimoniul genetic se apreciază că aproximativ 20% din indivizi au un potențial hiperactiv al patului vascular pulmonar, ceea ce face ca sub acțiunea cronică a unor stimuli, ca hipoxia de altitudine, *shunt*-ul intracardiac stînga-dreapta important, hipertensiunea venoasă pulmonară, hipoxia și/sau acidemia din bolile respiratorii cronice, să se producă o creștere exagerată a presiunii în artera pulmonară. Valoarea tipului de reactivitate în precocitatea și intensitatea HAP este demonstrată la sugarii cu defect septal ventricular și cu alte defecte cu *shunt* stînga-dreapta.

Patogenie. Esența mecanismului de producere a HAP o reprezintă reducerea patului vascular pulmonar cu peste 50%, prin fenomene obstructive mecanice sau prin factori activi vasoconstrictori, cuprinși în clasificarea patogenică a lui Silber și Katz (tabelul 3.59.).

H.A.P primară sau „esențială" sau „idiopatică". În funcție de sediul obstacolului, HAP poate fi precapilară sau postcapilară.

Obstacolul *precapilar* se întîlnește în 30% din cazuri. În aceste forme, presiunea în arteriolele precapilare este crescută, gradientul arteriolo-capilar ajungînd pînă la 70—80 mm Hg (cord pulmonar cronic, cardiopatii congenitale cu *shunt* stînga-dreapta, HAP esențială). Prin teste farmacodinamice cu vasodilatatoare pulmonare (Tham, talazolină, izoproterenol, acetilcolină, prostaglandina E_1) a fost posibilă diferențierea în cadrul formelor precapilare a două tipuri de HAP:

11.867

— tipul labil (reversibil), întîlnit în cordul pulmonar cronic, cardiopatiile congenitale cu *shunt* stînga-dreapta,

— tipul fix (ireversibil) — cu două variante: *primitiv*, de cauză necunoscută, ca în HAP esențială și *secundar*, în cazul tromboemboliilor cronice,

Tabelul 3.59

Clasificarea patogenică a stărilor patologice cu H.A.P. (Silber și Katz — 1975 —)

A. *Stări patologice determinate de factori pasivi mecanici*

I. Reducerea patului vascular pulmonar

1. *Leziuni intravasculare pulmonare*
   - Embolii
   - Tromboze
   - Arterite
   - Anemie cu celule falciforme
   - Sindromul Eisenmenger
   - Schistosomiază

2. *Leziuni extravasculare pulmonare*
   - Emfizem distructiv
   - Fibroza interstițială
   - Sindromul Hamman-Rich
   - Granulomatoza interstițială (tuberculoză, sarcoidoză)

II. Creșterea fluxului în arterele pulmonare
   - Cardiopatii congenitale cu *shunt* stînga-dreapta

III. Creșterea presiunii în venele pulmonare
   - Stenoză sau insuficiență mitrală
   - Cord triatriatum
   - Mixom atrial stîng
   - Stenoza venelor pulmonare
   - Tromboza atriului stîng

B. *Stări patologice determinate de factori activi vasoconstrictori*

I. Hipoventilația cronică
   - Emfizem cronic obstructiv
   - Bronhopneumopatii obstructive cronice
   - Anomalii funcționale ale toracelui (distrofii neuromusculare)
   - Expunere la altitudine
   - Reducerea ventilației prin tulburarea centrilor respiratori
   - Medicație anorexigenă (conține efedrină, noradrenalină, amfetamină)
   - Obezitatea

stenozelor ramificațiilor arterei pulmonare, compresiunilor pe artera pulmonară.

Obstacolul *postcapilar* se întîlnește în 63% din cazuri și se datorează cardiopatiilor care evoluează cu insuficiența cordului stîng (stenoză mitrală). În aceste forme nu există gradient arteriolo-capilar. Creșterea presiunii venoase pulmonare cu peste 7—10 mm Hg (normal 5—6 mm Hg) anulează echilibrul dintre circulațiile arterială și venoasă, inducînd creșterea presiunilor în sectorul arterial. Cînd presiunea venoasă pulmonară nu depășește 25 mm Hg, hipertensiunea postcapilară are un caracter pasiv și un mecanism de producere retrograd. Cînd valorile presiunii venoase pulmonare depășesc 25 mm Hg (stenoza mitrală strînsă), la factorul retrograd se asociază creșterea rezistenței arteriolare pulmonare și vasoconstricția precapilară, ceea ce ridică valorile presiunii arteriale pulmonare la valorile celei sistemice.

Histopatologie. Modificările histopatologice sînt clasificate de Heath și Eswands în 6 grade. Cel mai puternic interesate sînt arterele pulmonare mici și arteriolele. În stadiul organic al bolii se descriu și leziuni ale trunchiului pulmonarei, ale ramurilor și ramificațiilor arterei pulmonare.

Gradul 1 constă în hipertrofia mediei în arteriole și arterele mici pulmonare. Arteriolele mici cu diametrul de 30μ, au aspectul arterelor musculare mici, peretele lor avînd o grosime egală cu 25% din diametrul vasului (aspect observat la nou-născut). Aceste leziuni se observă la indivizii cu creșterea fluxului sanguin pulmonar în special la cei cu *shunt-uri* la nivel posttricuspid, la cei cu hipertensiune venoasă pulmonară sau hipoxie.

Gradul 2 se caracterizează prin *proliferare celulară a intimei* atît în arteriolele pulmonare cît și în arterele musculare mici. Celulele endoteliale pot proemina în lumen producînd obliterarea vaselor interesate.

Gradul 3. Proliferarea intimei și îngroșarea mediei se accentuează pînă la ocluzia vaselor, aspectul proliferării fiind înlocuit treptat cu *fibroză.* Fibrozarea intimei (elastoza) se asociază cu disocierea pînă la ruptură a laminei elastice interne. Aceste leziuni se extind și la arterele de dimensiuni moderate și mari, pe care se depun ateroame. Se mai întîlnesc anastomoze arteriale bronho-pulmonare, anastomoze capilare, varice ale venelor bronhice. Tipul 3 de modificări histologice se întîlnește în cadrul creșterii fluxului pulmonar sanguin și în hipertensiunea pulmonară hipoxică.

Gradul 4 cuprinde modificări caracterizate prin îngroșarea intimei (fibroză, elastoză) și înlocuirea hipertrofiei vaselor cu un aspect de *dilatare.* Se descriu trei varietăți de dilatare a pereților vasculari: leziuni plexiforme, leziuni angiomatoide și ramificări de tip venos, cu ocluzia arterelor pulmonare.

Gradul 5 realizează un ansamblu de leziuni cu dilatarea arteriolelor, hialinizarea intimei fibroase, *extinderea leziunilor plexiforme* cavernoase și angiomatoase care subțiază pereții vaselor și dau *imagine radiologică hiperclară.* Se notează prezența de macrofage încărcate cu hemosiderină.

Gradul 6 cuprinde o imagine morfopatologică de arterită necrotică (necroză fibrinoidă a intimei) cu arterită pulmonară generalizată. Acest aspect este mai frecvent întîlnit la pacienții cu hipertensiune pulmonară esențială.

Arterita necrozantă se instalează mai timpuriu în HAP din bolile autoimune și în tabloul respingerii grefelor organice.

În primele 2 grade ale leziunilor morfologice presiunea sistolică în artera pulmonară crește între 40—70 mm Hg. La gradul 3 presiunea ajunge la 50—80 mm Hg, iar la gradul 6 presiunea sistolică atinge valori de 80—100 mm Hg.

La bolnavii cu *shunt* stînga-dreapta echilibrarea presiunilor se face cînd leziunile vasculare ajung la intensitatea gradului 5, iar inversarea *shunt*-ului la gradul 6.

Intervenția chirurgicală practicată la pacienții cu defecte septale și leziuni de gradul 1—3 determină o reducere semnificativă a rezistenței vasculare pulmonare și a presiunii arteriale pulmonare.

Leziunile corespunzătoare gradelor 4—6 sînt ireversibile, fără răspuns la probele funcționale cu vasodilatatoare și la intervenția operatorie.

3.14.1. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ ESENȚIALĂ (primitivă sau primară) (HAPE)

ISTORIC. Raymond Vieussens a intuit că plăcile de scleroză din arterele pulmonare ar putea să fie corespondentul patologic al modificării presiunii în arterele pulmonare. Deși aceste aspecte au fost constatate ulterior de mai mulți cercetători (Helie, Romberg, Mönkeberg, Posselt), fenomenele descrise au rămas în stadiul de observație histopatologică, fără interpretare etiopatogenică, pînă în primele decenii ale secolului al XX-lea.

În 1901, Abel Ayerza descrie un tablou clinic pulmonar caracterizat prin dispnee, cianoză și accentuarea zgomotului II la pulmonară, ca entitate clinică separată de alte afecțiuni pulmonare cronice. Abia în 1924 aceste simptome au fost corelate cu substratul anatomic reprezentat de obstrucția arterelor pulmonare. Noua entitate anatomo-clinică descoperită a fost denumită „boala obliterantă a arterelor pulmonare sau boala Ayerza" fiind etiologic atribuită sifilisului.

Pentru prima dată în 1927, Moschowitz a folosit termenul de hipertensiune a circulației pulmonare, dar interpretarea actuală a bolii a fost dată de Bronner (1935), prin precizarea că este o „scleroză idiopatică" a arterelor pulmonare cu hipertrofie ventriculară dreaptă.

Brill și Krigier definesc în 1941 tabloul histologic caracteristic; proliferarea intimei, îngustarea lumenului arterelor pulmonare și hipertrofia ventriculară.

La copil, Thilenius, Nadas și Jockin (1965) au contribuit la izolarea acestei entități, în legătură cu 9 cazuri personale și 26 observații culese din literatură la acea dată.

Pe baza leziunilor histologice Wagenvoort a realizat prima clasificare patogenică a bolii (1970).

Frecvența. După datele O.M.S., hipertensiunea arterială pulmonară esențială (HAPE) se întîlnește cu o frecvență de 0,6—3% din autopsiile cu boli cardio-pulmonare sau 0,08—2% din autopsiile neselecționate. S-a semnalat un caracter familial al bolii prin existența în unele familii a mai mult de 2 membri afectați de-a lungul a trei generații.

Vîrsta. Boala debutează în copilărie sau în jurul vîrstei de 20 ani. În statistica lui Wagenvoort (1970), 174 sau 24,4% aveau vîrsta sub 16 ani. Evoluția lentă a bolii, cu agravări greu reversibile, conduce la *exitus* în decada a 3-a de viață.

Sexul. Există o predominanță a bolii la sexul feminin (82% din cazuri), corelată cu factori endocrini (conflicte autoimune generate de ciclul menstrual și sarcină) și cu factori medicamentoși (anorexigene, contraceptive).

Etiopatogenie. HAPE realizează cel mai înalt grad de vasoconstricție pulmonară. Cauza acestei afecțiuni rămîne necunoscută, cu toate că au fost avansate mai multe ipoteze plauzibile:

— Mecanismul neurohormonal vasoconstrictor, apropiat de cel al hipertensiunii sistemice a fost susținut în cazurile cu modificări morfologice minime și la pacienți la care s-a obținut o scădere acută a rezistenței vasculare în urma injecției intrapulmonare de vasodilatatoare.

— Tromboembolia pulmonară miliară cronică a fost sugerată de apariția bolii la femeile tinere în timpul sarcinei sau ca stadiu final al unor embolii repetate și inaparente clinic, cu punct de plecare din venele pelviene sau din venele membrelor inferioare. În aceste cazuri se semnalează pe lîngă leziunile histologice caracteristice, prezența tromboemboliilor cu diferite grade de organizare și absența leziunilor plexiforme (Harrisson, 1979).

— Ipoteza existenței unei boli vasculare primare localizată la arterele mici a fost sprijinită de constatarea fenomenului Raynaud precedînd cu un număr de ani debutul HAPE. Această asociere, precum și semnalarea bolii Raynaud în sclerodermie, lupus eritematos diseminat, artită reumatoidă, a condus la interpretarea speculativă că HAPE reprezintă o formă a bolilor

de colagen. Această idee a fost întărită de raportarea unor cazuri cu HAPE și lupus eritematos survenite simultan.

Caracterul congenital al bolii a fost susținut de prezența leziunilor la naștere.

Examenul histologic al arteriolelor pulmonare arată aspectele patologice severe, de gradul 5 și 6. Studiul trunchiului arterei pulmonare arată, în formele congenitale, persistența aspectului fetal al lamelelor elastice, care sînt în număr dublu față de perioada postneonatală.

Fiziopatologie. În stadii precoce rezistența vasculară pulmonară este labilă, fiind influențată de vasodilatatoare și oxigen. Prin progresarea leziunilor rezistența vasculară crește (constatată prin cateterizări repetate) și devine fixă. Presiunea în arterele pulmonare se mărește atingînd valorile presiunii arteriale sistemice. Nu se constată *shunt*-uri intracardiace. Uneori presiunea în atriul drept este crescută și unda „a" crește semnificativ ca dovadă a efortului de contracție atrială necesar umplerii ventriculului drept hipertrofiat. Prin suprasolicitarea cordului drept se ajunge în final la insuficiență ventriculară dreaptă. La unii pacienți se produce cianoză periferică secundară reducerii debitului cardiac și, ocazional, cianoză centrală în stadiile terminale, prin *shunt*-ul dreapta-stînga realizat prin foramen ovale. În mod obișnuit se întîlnește o desaturare arterială sistemică, de intensitate medie, chiar în absența insuficienței cardiace, datorită *shunt*-urilor intrapulmonare. Adesea se observă o hiperventilație explicată de hipocapnie și descreșterea concentrației serice de bicarbonat.

Tabloul clinic are un aspect uniform. Debutul se produce de obicei în primul an de viață, dar poate fi mai tardiv, pînă la 10 ani. Primele semne sînt: tusea, dispneea de efort, oboseală, vărsături, accese de sincopă confundate uneori cu convulsii.

Examenul obiectiv scoate în evidență o cianoză discretă în 50% din cazuri. La examenul cordului se constată accentuarea zgomotului II (uneori dedublarea) și adesea un suflu sistolic parasternal stîng. Vocea răgușită poate fi produsă prin compresiunea nervului laringian recurent de către artera pulmonară dilatată. Moartea subită, neexplicată a fost descrisă. În stadiile terminale se instalează insuficiența cardiacă dreaptă.

Examenele Complementare confirmă noțiunea de hipertrofie ventriculară dreaptă.

Examenul radiologic poate arăta cardiomegalie cu hipertrofie atrială și ventriculară dreaptă și dilatarea segmentului arterei pulmonare. Cîmpurile pulmonare sînt foarte clare.

ECG are un traseu modificat în sensul hipertrofiei ventriculare drepte în conducerile precordiale cu devierea axei cordului la dreapta și uneori cu inversarea undei T.

Cateterismul cardiac arată absența *shunt*-ului stînga-dreapta, creșterea presiunii în atriul drept și artera pulmonară, rezistență vasculară crescută și presiunea capilară normală.

Echocardiografia demonstrează îngroșarea peretelui ventricular drept.

Diagnosticul Diferențial. Diagnosticul de HAPE se stabilește după ce alte cauze capabile să crească presiunea în artera pulmonară au fost excluse:

— cordul pulmonar din cursul afecțiunilor pulmonare cu evoluție cronică,

— cardiopatii congenitale cu *shunt* stînga-dreapta, diagnosticate prin efectuarea cateterismului. Sindromul Eisenmenger, la pacienții cu defect septal sau persistentă de canal arterial, se distinge prin cianoză, policitemie, degete hipocratice și în general demonstrarea defectelor congenitale la cateterismul cardiac.

— embolia pulmonară detectată prin angiografie și studii radioactive și tomodensitometrice.

Evoluția se face către *exitus*, cu atît mai repede, cu cît debutul a fost mai precoce. În 70% din cazuri decesul se produce sub 1 an, uneori brutal prin fibrilație ventriculară.

Cînd debutul se produce mai tardiv, evoluția naturală a bolii nu depășește 5 ani, deși s-au descris cazuri care au supraviețuit 25 ani (Harrisson, 1979).

Tratamentul urmărește modificarea reactivității patului vascular prin terapie vazodilatatoare de lungă durată, fără obținerea efectelor scontate.

3.14.2. HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ HIPOXICĂ

Rolul hipoxiei în geneza HAP a fost dovedit de Salldana și Stela în 1963 și apoi de alți autori care au descris hipertensiunea pulmonară, la copiii născuți la altitudine înaltă (Munții Colorado, Pamir).

Presiunea oxigenului alveolar (pO_2) reprezintă factorul principal care reglează vasoconstricția arteriolară și modelează direct tonusul musculaturii arteriale.

Răspunsul vascular pulmonar la hipoxie este condiționat de reactivitatea chemoreceptorilor carotidieni la pO_2 arterial și de durata de acțiune a hipoxiei.

Studii experimentale pe animale supuse hipoxiei și tratate concomitent cu antagoniști ai calciului sugerează că vazoconstricția pulmonară hipoxică poate fi în mod critic dependentă de influxul transmembranar al calciului extracelular. Hipoxia ar acționa direct prin depolarizarea celulelor musculare, inițiind influxul transmembranar de calciu.

Vasoconstricția arteriolară pulmonară este inhibată farmacodinamic de verapamil (inhibă răspunsul presor la hipoxie), dipiridamol, antihistaminice, blocanți alfaadrenergici, prin acțiune nespecifică, deprimată sau stabilizatoare asupra membranei celulare.

Cea mai obișnuită formă de hipertensiune arterială pulmonară hipoxică este cea întîlnită la copiii ce trăiesc la înaltă altitudine. Această formă este întotdeauna reversibilă, cel puțin parțial.

Obstrucțiile cronice ale căilor respiratorii evoluează cu HAP de tip hipoxic. În fibroza chistică se produce o HAP acidemică, reversibilă la tratamentul cu tolazolină 2—3 mg/kg administrate intravenos.

Sindromul neonatal de hipoperfuzie sau sindromul de detresă respiratorie reprezintă tot un exemplu de HAP hipoxică acidemică. Un efect favorabil îl are în acest sindrom menținerea unei presiuni pozitive continue în căile respiratorii.

În categoria HAP hipoxică prin obstrucția căilor respiratorii se încadrează și hipertrofia amigdaliană și adenoidiană, reversibilă postoperator.

Apariția acestui sindrom poate fi dependentă de hiporeactivitatea chemoreceptorilor carotidieni asociată cu o hiperreactivitate a patului vascular pulmonar.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BARNETT L. H., EINHORN H. A. — Increased pulmonary vascular resistance in Pediatrics, Appelton-Century-Crofts, 1977.
2. FORFAR O. J., ARNEIL C. G. — Pulmonary hypertension in Textbook of Paediatrics, Churchill Livingstone, 1978.
3. GEORMĂNEANU M. — Hipertensiunea pulmonară. *Viața Medicală*, XX, 1, 1973.
4. GERBEAUX Y., JACKUES C., GUY T. — Pathologie respiratoire de l'enfant. Flammarion Médecine-Sciences, 1975.
5. PERELMAN R. — Pédiatrie Pratique, tome II. Hypertension artérielle pulmonaire. Malonie S. A., 1979.
6. ROSS JOHN Jr. — Primary pulmonary hypertension, in Harrison's principles of medicine 5th ed. Edit. Mc Graw Hill International Book Company New York, 1983.
7. VOGEL H. K. JOHN — Pulmonary Hypertension in Heart disease in Infants, Children and Adolescents, in Moss Y. Arthur Forrest H. Adams, George C. Emanouilidis. The Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1979,
8. VAUGHAN C. V., McKAY R. J., BEHRMAN E. R. — Pulmonary hypertension in Nelson Textbook of Paediatrics, 1979,

3.15. ATEROSCLEROZA

MIRCEA MAIORESCU, CONSTANȚA DRAGOMIR

Pentru a evita unele confuzii, se recomandă ca termenul de *arterioscleroză* să fie rezervat numai pentru întrebuințare clinică și anume pentru descrierea unei artere îngroșate și anormal de indurate la palpare.

Arterioscleroza senilă este considerată fiziologică. Modificările patologice legate de vîrstă constau în fibroza *mediei* arteriale, îngroșarea intimei și degenerarea fibrelor elastice Modificările chimice constau în creșterea. progresivă în concentrația lipidelor, lipoproteinelor, glicosaminoglicanilor acizi și a sărurilor de calciu în intimă și medie. În condiții fiziologice, lipidele rămîn fin dispersate și intim legate cu proteinele citoplasmei celulare. Se acceptă că apariția picăturilor lipidice în intimă (demonstrabile prin colorații histologice) marchează tranziția de la starea fiziologică la una patologică În afară de arterioscleroză senilă (considerată parafiziologică), anatomopatologii mai descriu și alte varietăți (patologice) de arterioscleroză: arterioscleroza presenilă, hipertensivă, scleroza Mönckeberg (calcificarea mediei), arterioscleroza hialină și — cel mai important tip — ateroscleroza.

Ateroscleroza e deci o formă de arterioscleroză ce stă la baza bolii arteriale oclusive de la adult (coronare sau cerebrale).

Ateroscleroza atinge arterele mari (aorta) și medii (arterele coronare și cerebrale); leziunile descresc ca număr și importanță pe măsură ce se ajunge la arterele mai mici, dispărînd complet la oarecare distanță (proximal) de arteriole (spre deosebire de arterioscleroză, care afectează ramuri arteriale mai mici decît cele la nivelul cărora se manifestă ateroscleroza).

Leziunile esențiale ale aterosclerozei apar în *intima* arterială, deși apar și modificări secundare în lamina elastică internă și în medie. Leziunile sînt distribuite în mod inegal (în focare izolate) și doar cu timpul pot deveni confluente. Sînt două tipuri de leziuni aterosclerotice: striațiunile lipidice și plăcile lipidice și fibrolipidice (Theo Crawford). Studiile efectuate în întreaga lume arată că debutul acestui proces universal de ateroscleroză începe în copilărie. Autopsiile efectuate la tinerii soldați americani morți în războiul din Coreea și Vietnam, au arătat prezența aterosclerozei coronariene la 45—77% din cazuri.

Anatomie patologică. Evidențierea dezvoltării precoce a procesului aterosclerotic la copil a fost arătat de Strong și Mc Gill. Primul stadiu este constituit de prezența unor striațiuni lipidice (grăsoase) la nivelul intimei arterelor. Această leziune este prezentă în aorta unor copii înainte de 3 ani și găsită la toți cei peste vîrsta de 3 ani. Striațiunea grăsoasă este întîlnită rar înaintea vîrstei de 10 ani la nivelul arterelor coronare, după care incidența crește cu vîrsta. Spre deosebire de leziunile aortice care sînt prezente la copii de toate rasele, cele coronare prezintă o mare variabilitate la diferite populații. Aceste striațiuni lipidice apar evidente ca niște depozite gălbui la nivelul intimei arterelor. Microscopic, se constată picături de grăsime extracelular, dar mai ales intracelular. Ariile focale constituite de depozitele lipidice extracelulare de la nivelul intimei pot fi considerate ca un stadiu precoce al leziunii aterosclerotice (stadiul striațiunilor lipidice). Striațiunile grăsoase se asociază frecvent cu îngroșarea intimei și prezența celulelor spumoase; acestea sînt celule mari, rotunde, ce conțin picături de grăsime.

La microscopul electronic, celulele spumoase care sînt celule ale musculaturii netede, conțin material lipidic în mici cisterne de reticul endoplasmatic.

Relația dintre striațiunea grăsoasă și dezvoltarea aterosclerozei este necunoscută, dar studiile pe animale sugerează că ele pot să se mențină nemodificate, să dispară sau să se transforme în plăci lipidice și fibroase proeminente, care constituie adevărata leziune aterosclerotică.

Prima leziune fibroasă începe să apară după vîrsta de 20 de ani. Între stadiul striațiunilor grăsoase și stadiul plăcii fibroase ar exista un stadiu de tranziție: striațiunea grăsoasă progresivă (Mc Gill și Strong). Acest stadiu de tranziție (de la striațiunea grăsoasă obișnuită la placa fibroasă ateromatosă) se produce numai în condițiile asocierii cu unii factori de risc, mai ales cu hiperlipidemia (A. Chișu, Z. Pațiu). Măsurile de profilaxie primară vizează oprirea transformării striațiunii grăsoase simple în striațiune grăsoasă progresivă și apoi în placă fibroasă (A. Chișu). Plăcile fibroase (fibrolipidice) apar ferme, translucide, strălucitoare, conținînd un miez (nucleu, centru) amorf și galben, acoperit pe fața luminală a vasului de o manta de țesut fibromuscular. Studiile microscopice arată structura asemănătoare cu cea notată în striațiunea grăsoasă, dar în proporții diferite. Placa fibroasă conține mai mult colagen, are o capsulă de colagen ce acoperă celulele din interiorul intimei (care conțin lipide).

Capsula de colagen e compusă din fibre de colagen, fibre elastice moi, celule fuziforme neindentificate și numeroși anticorpi extracelulari. Miezul lipidic din placa fibroasă tipică conține puține celule spumoase.

În plăcile precoce (lipidice sau fibrolipidice) lipidele se găsesc ca picături perifibroase. Cu timpul, picăturile de lipide devin mai pronunțate, în stadiile tardive (plăci fibroase), lipidele se constituie într-un nucleu (miez) amorf. La adult, aceste leziuni se complică cu ulcerații ale intimei, hemoragii în interiorul plăcii, calcificări și tromboze (prin depunerea trombocitelor la locurile leziunilor endoteliale). Aceste plăci aterosclerotice strîmtează astfel lumenul arterial, conducînd la ocluzii ale arterelor coronare, cerebrale, ileofemurale și renale. Plăcile ar putea regresa (după unii autori), dacă factorii predispozanți sînt înlăturați (studii experimentale). Regresia plăcii fibroase, odată constituită, este foarte îndoielnică la om (A. Chișu). Conținutul de colesterol al celulelor spumoase este de 21 mg la 100 mg de țesut uscat, din care 20% sub formă liberă. Placa fibroasă are colesterol 40 mg la 100 mg de țesut uscat din care 1/3 sub formă liberă și fosfolipide 10 mg la 100 mg de țesut uscat. Esterii colesterolului cu acizii grași în striațiunea grăsoasă au fost găsiți compuși în proporție de 53% din acid oleic și 13% din acid linoleic, față de 25% oleic și 43% linoleic în placa fibroasă. Compoziția în acizi grași a striațiunilor grăsoase, diferită de aceea a plăcilor fibroase, sugerează că în primele are loc o sinteză locală, activă, de colesterol, în timp ce acumularea lipidelor din placa fibroasă este în legătură cu infiltrația lipidică din circulație.

Etiopatogenia aterosclerozei nu este pe deplin lămurită; boala e considerată plurifactorială, factorii genetici fiind probabil la fel de importanți ca și factorii de mediu (vezi mai jos factorii de risc). Teoria lipidică în explicarea aterogenezei este complementară ipotezei trombogenice. Recent a fost avansată ipoteza monoclonală (Benditt) după care plăcile lipidice și fibroase își au originea în proliferarea unei singure clone de celule, ca și cînd ar rezulta din mutația produsă de agenți chimici sau virali.

Ateroscleroza ca problemă pediatrică. Se consideră că ateroscleroza are o perioadă de latență extrem de lungă și există o convingere crescîndă că singura cale de a modifica evoluția ateroslecrozei este de a ataca precursorii de mediu și constituționali, cu mult timp înainte ca boala să se manifeste.

În prezent, se acordă mare importanță prevenirii acestui proces universal de ateroscleroză, prin identificarea și îndepărtarea factorilor de risc la vîrsta copilăriei.

Deoarece precursorii bolii apar în vasele sanguine ale copilului, profilaxia este o responsabilitate a medicului pediatru, care va preveni dezvoltarea hiperlipidemiei, hipertensiunii arteriale, obezității etc. Primul pas în această direcție este cunoașterea *tulburărilor legate de accelerarea procesului aterosclerotic*. În această categorie intră hiperlipoproteinemiile.

3.15.1. HIPERLIPOPROTEINEMIILE *

Cele mai importante lipide plasmatice sînt trigliceridele și colesterolul care sînt legate de proteine și transportate sub formă de complexe macromoleculare numite lipoproteine. După mobilitatea la electroforeză există patru clase de lipoproteine: chilomicroni, beta-, pre-beta- și alfa-lipoproteine; după densitatea lor la ultracentrifugare se descriu chilomicroni, lipoproteine cu densitate foarte joasă, cu densitate joasă și cu densitate înaltă. Echivalențele în aceste sisteme de clasificare fizico-chimică sînt următoa-

* Vezi și vol. 3 cap. 3.7.2.

rele: chilomicronii sînt denumiți la fel în ambele clasificări, pre-beta sînt echivalente cu lipoproteinele cu densitate foarte joasă, beta — cu cele cu densitate joasă și alfa — cu celecu densitate înaltă. Concentrațiile a trei din aceste fracțiuni lipoproteice (cu densitate foarte joasă, cu densitate joasă și cu densitate înaltă) ca și cea a colesterolului total seric joacă un rol important ca factori de risc pentru boala coronariană.

Studiile cele mai recente arată că riscul este mai crescut la cei cu concentrații joase de lipoproteine cu densitate înaltă și invers, concentrațiile crescute ale acestora scad riscul de boală coronariană. Riscul este mare la cei cu concentrație crescută de lipoproteine cu densitate joasă.

În prima copilărie, nivelul lipoproteinelor cu densitate înaltă este în general crescut. Procentul de lipoproteine cu densitate înaltă reprezintă un indicator predictiv foarte important pentru boala coronariană. Mecanismul rolului binefăcător al acestora nu este bine cunoscut. Se pare că joacă rol în limitarea ratei depunerii colesterolului sau favorizează transportul (îndepărtarea) acestuia.

Hipercolesterolemia poate fi *secundară* hipotiroidismului, diabetului zaharat, insuficienței renale cronice, sindromului nefrotic, icterului mecanic și *primară* (formă în care factorul genetic are mare importanță, vezi mai departe cele 5 tipuri din clasificarea Fredrickson).

În afară de hipercolesterolemiile secundare (care au un important rol aterogen), principalele hiperlipemii familiale (primare) care contribuie la accelerarea procesului de ateroslecroză sînt:

— hipercolesterolemia familială (colesterol 250—450 mg/100 ml) cu trigliceridemie normală (hiperlipoproteinemia tip II a);

— hipertrigliceridemia (trigliceride plasmatice mai mari de 200—500 mg/100 ml — hiperlipoproteinemia tip IV);

— forme mixte (hipercolesterolemie + hipertrigliceridemie — hiperlipoproteinemia tip II b), vezi tabelul 3.60.

Hipercolesterolemia familială (hiperlipoproteinemia tip II-a) — clasificarea Fredrickson — este o boală genetică autosomal dominantă, caracterizată prin creșterea nivelului colesterolului plasmatic, cu nivel normal de trigliceride. La ultracentrifugare se prezintă ca o creștere a concentrației de beta-lipoproteine (lipoproteine cu densitate joasă). Se estimează că unul din ficcare milion de indivizi este homozigot pentru această boală.

Forma homozigotă este caracterizată prin creșterea marcată a nivelului colesterolului plasmatic (în jur de 800 mg%), apariția de xantoame tuberoase și tendinoase la copil și evoluția rapidă spre boală coronariană. Se mai poate întîlni sindrom poliartritic ce mimează artrita acută (dacă se însoțește de febră, mimează reumatismul articular acut). Viteza de sedimentare este crescută din cauza excesului de lipoproteine cu densitate joasă (nu prin mecanisme inflamatorii).

Moartea survine în a treia decadă de viață prin infarct de miocard (se cunosc cazuri de infarct și la vîrsta de 4 ani în acest tip de boală).

Forma heterozigotă de hiperlipoproteinemie tip II-a este mai puțin severă și este asimptomatică în timpul copilăriei. Xantoamele apar mai tîrziu (în zonele în care traumatismele naturale sînt frecvente: coate, tendonul lui Ahile etc.).

Culturile de fibroblaști obținute de la copii cu această dezordine metabolică, indică un defect în activitatea enzimei 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductază, care controlează biosinteza colesterolului; consecutiv, sinteza colesterolului este excesivă. Defectul este total în forma homozigotă și parțial în cea heterozigotă.

Tabelul 3.60

Clasificarea hiperlipoproteinemiilor (Fredrickson și Lees)

TIPUL	HIPERLIPIDEMIA	CLASA DE LP CARE CREȘTE	ASPECTUL PLASMEI	LIPIDELE ÎN PLASMA	
				COLESTEROL	TRIGLICERIDE
I	Hipertrigliceridemia familială „indusă de lipide"	Chilomicronii	Lactescent	N sau ↑	↑ ↑ ↑
II a	Hipercolesterolemia familială	beta-LP	Clar	↑ ↑ ↑	N sau ↑
II b	Hiperlipidemia familială combinată	beta-LP+pre-beta-LP	Ușor tulbure	↑ ↑ ↑	↑ ↑
III	Hipercolesterolemia + hipertrigliceridemia endogenă	beta-LP + pre-beta-LP (beta „broad")	Turbid	↑ ↑	↑ ↑
IV	Hipertrigliceridemia endogenă „indusă de glucide"	pre-beta-PL	Turbid	N sau ↑	↑ ↑
V	Hipetrigliceridemia mixtă, exo- sau endogenă	Chilomicroni + pre-beta-LP	Turbid sau lactescent	↑	↑ ↑

Hiperlipidemia familială combinată (tip II-b): este cea mai obișnuită formă de hiperlipidemie întîlnită în familiile subiecților suferind de infarct de miocard și în care se constată creșterea nivelurilor de colesterol și/sau trigliceride (mai frecventă creșterea amîndurora). Poate fi rezultatul unei expresii variabile de genă dominantă autosomal. Simptomele bolii coronariene apar în decada a patra sau a cincea de viață.

Hipertrigliceridemia familială (tip IV). Se caracterizează prin creșterea trigliceridelor plasmatice (150—1 000 mg%) cu un nivel puțin crescut al colesterolului (125—350 mg%). La ultracentrifugare se observă creșterea nivelului lipoproteinelor cu densitate foarte joasă, cu niveluri normale de chilomicroni și de lipoproteine cu densitate joasă și la electroforeză creșterea apre-beta-lipoproteinelor. Defectul enzimatic specific nu este identificat.

Hiperlipoproteinemia tip I, III și V: Sînt tulburări foarte puțin obișnuite. *Tipul I* se caracterizează prin dureri abdominale, pancreatice, hepatosplenomegalie, xantoame, iar în plasmă se constată o acumulare masivă de chilomicroni bogați în trigliceride și săraci în colesterol (trigliceride 1 500 mg, pînă la 5 000—10 000 mg%, colesterol 150—500 mg%). Prezintă risc aterogen redus.

Tipul III prezintă o creștere a colesterolului plasmatic și a trigliceridelor cu nivele asemănătoare tipului II-b (creșterea lipoproteinelor cu densitate intermediară). *Tipul V* are istoric familial de diabet, cu creșterea concentrației lipoproteinelor cu densitate foarte joasă și a chilomicronilor. Prezintă risc aterogen redus. Nivelul trigliceridelor este crescut (5 000—6 500 mg%) ca și al colesterolemiei (150—1 500 mg%). Boala e asociată mai frecvent cu pancreatite cronice decît cu incidența crescută de boală a arterelor coronare.

În afară de hiperlipoproteinemia tip II-a, modificări arteriosclerotice vasculare precoce (la copil) mai apar în: progeria, homocistinurie, boli reumatismale.

3.15.2. FACTORI DE RISC CORONARIAN

Conceptul de „factori de risc" e derivat din studiile populaționale. Factorul de risc nu trebuie confundat cu noțiunea de „cauză"; factorul de risc nu înseamnă agentul cauzal al ateroslecrozei, ci, prin prezența sau absența sa, factorul de risc modifică probabilitatea dezvoltării aterosclerozei, indiferent de etiologia sa.

Datele predictive asupra dezvoltării aterosclerozei nu au fost culese din studii populaționale la vîrsta copilăriei. Însă, întrucît multe din aceste variabile cresc cu vîrsta, aplicarea factorilor de risc de la adult la copil se consideră justificată.

Medicul pediatru trebuie să identifice acești factori de risc, să-i prevină și să încerce să-i elimine (dacă sînt deja prezenți).

Combinarea acestor factori de risc are efect aditiv:

— 1 factor de risc prezent face să crească de 2 ori riscul dezvoltării bolii coronare;

— dacă sînt prezenți 2 factori de risc — riscul de boală coronară crește de 4 ori;

— dacă sînt prezenți 3 factori de risc, riscul bolii coronare ischemice este de 8 ori mai mare decît la indivizi fără nici unul din acești factori, de 5 ori mai mare față de cei ce au un singur factor de risc și de 2,5 ori mai mare față de cei ce au 2 factori de risc.

Factorii de risc coronarian la adulții peste 30 de ani sînt următorii: 3 factori majori (hipercolesterolemia, fumatul și hipertensiunea arterială) și o serie de factori de risc mai slab corelați cu ateroscleroza;

— obezitatea (uneori e asociată cu HTA, creșterea lipidelor plasmatice, intoleranța la glucoză, diabet zaharat);

— inactivitatea fizică: activitatea fizică crește producția de lipoproteine cu densitate înaltă, care joacă rol protector în boala coronariană;

— diabetul zaharat;

— pulsul rapid;

— istoric familial de ateroslecroză (riscul de a avea colesterol sanguin mai mare de 230 mg/dl este de 3,6 ori mai mare la descendenții adulților cu hipercolesterolemie);

— factori psihologici: se distinge personalitatea de tip A competitivă, hiperactivă, hiperconștiincioasă și personalitatea de tip B, cu caractere opuse: indivizi pasivi, flegmatici.

Într-un studiu populațional, prospectiv, bărbații de tip A între 39—49 ani, aveau o incidență de 6 ori mai mare de boală cardiacă ischemică față de bărbații de tip B (Rosenman R. H., Brand R. J., Jenkins C. D., Friedman M., Straus R., Wurm M. — 1975)

1. *Hipercolesterolemia* este unul din factorii de risc cel mai semnificativ pentru predicția dezvoltării bolii coronariene. La indivizii peste 40 ani, s-a constatat o creștere de 3—4 ori a incidenței bolii coronare, cînd colesterolul a fost 300 mg/dl (în loc de 200 mg/dl).

Nu numai creșterea concentrației plasmatice totale a colesterolului are importanță, ci și distribuirea lui în diferitele fracțiuni lipoproteice care-l vehiculează în sînge. Riscul aterosclerozei este corelat cu creșterea concentrației colesterolului legat de beta-lipoproteine (împreună cu care constituie lipoproteinele cu densitate joasă, cu rol aterogen).

Invers, creșterea colesterolului legat de alfa-lipoproteine (împreună cu care constituie lipoproteinele cu densitate înaltă) ar avea rol protector antiaterogen (au greutate moleculară relativ redusă și deci pot fi drenate ușor prin peretele arterial).

Redăm (în tabelul 3.61) după Z. Pațiu și A. Chișu valorile (în mg/100 ml plasmă) ale colesterolului din fracțiunea lipoproteinică cu densitate joasă (beta-lipoproteine, care au rol aterogen).

Tabelul 3.61.

Vîrsta	Colesterol		Trigliceride		Colesterol din betalipoproteine	
	valoarea medie	limita superioară	valoare medie	limita superioară	valoare medie	limita superioră
Nou-născut	75	100	37	65	30	43
după 2 ani	173	200	60	140	105	140

Rolul colesterolului sanguin este subliniat și de rapida dezvoltare a bolii cardiace ateroslecrotice la indivizi cu hipercolesterolemie familială (cu nivele de colesterol plasmatic de 800—1 000 mg/dl).

Deși hipercolesterolemia poate să nu fie agentul etiologic primar în inițierea ateroslecrozei, prezența constantă a colesterolului în plăcile de ateroscleroză sugerează că acest factor de risc este cel care continuă dezvoltarea plăcii aterosclerotice, odată ce ea este produsă de oricare alt agent.

Studiile populaționale sugerează necesitatea măsurărilor repetate ale colesterolului seric la copil, înainte de a-l considera ca avînd hipercolesterolemie.

Întrucît colesterolul seric crește cu vîrsta s-a sugerat că la copiii cu niveluri de colesterol crescute (la niveluri de risc ale adultului) ar trebui luate măsurile terapeutice necesare (dietetice și medicamentoase). În hipercolesterolemia familială homozigotă s-au efectuat și intervenții chirurgicale (*by pass*-ul ileal parțial sau *shunt*-ul portocav) pentru scăderea colesterolului plasmatic.

Studiile experimentale au arătat că scăderea colesterolului seric poate duce la regresia leziunilor aterosclerotice induse prin hiperlipidemie. Sînt în curs studii similare la om (cu rezultate deocamdată îndoielnice).

Distribuția colesterolului în lipoproteinele (LP) plasmatice este următoarea: fracția LP cu densitate joasă conține 49,6% colesterol, LP cu densitate foarte joasă au colesterol 22,2% și LP cu densitate înaltă numai 20%.

2. *Hipertensiunea arterială.* Reprezintă factor major de risc binecunoscut pentru coronaropatii și boala aterosclerotică cerebrală.

Riscul pentru ateroscleroză este pentru HTA, ca și riscul pentru colesterol, „continuu", deci nu există o valoare critică de la care începe riscul; cu cît presiunea arterială e mai mare (respectiv colesterolul), cu atît mai mare este riscul de ateroscleroză. Riscul pentru ateroscleroză se corelează cu creșterea valorilor presiunii arteriale (Z. Pațiu, A. Chișu).

HTA este un factor de accelerare a procesului de ateroscleroză : leziunile anatomice determinate de HTA nu conțin lipide, dar realizează o hiperpermeabilizare a endoteliului vascular pentru lipidele din plasmă (Z. Pațiu, A. Chișu). De aceea efectele sale se sumează cu acelea ale hipercolesterolemiei.

După A. Moga, incidența HTA esențiale la copii ar fi mult mai mare (în raport cu HTA secundară) decît cea pe care o recunosc pediatrii.

Presiunea arterială sanguină este genetic determinată, dar este influențată și de factorii de mediu. Copiii cu hipertensiune arterială persistentă vor fi supuși unui examen clinic complet, precum și investigațiilor necesare care să permită depistarea cauzei și deci, tratamentul etiologic. Ei vor fi supravegheați atent, controlați sistematic în vederea reducerii excesului ponderal, ingestiei de sare, fumatului și aplicării tratamentului medicamentos, cînd acesta este indicat.

3. *Fumatul* constituie un factor de risc major în dezvoltarea aterosclerozei coronariene. Efectul nicotinei este de creștere a alurii cardiace (prin eliberarea de catecolamine), creșterea debitului cardiac, a presiunii sanguine prin vasoconstricție periferică și aritmii cardiace; posibil, alterează adezivitatea trombocitelor.

Nivelul mono-oxidului de carbon (CO) în sînge se pare că are un rol însemnat în dezvoltarea aterosclerozei. Fumatul unei țigări determină creșterea nivelului carboxihemoglobinei la 4% față de sub 1% la nefumători, scăzînd în acest mod transportul de oxigen (hipoxemie arterială cu scăderea oxigenului coronarian și cu efect toxic direct pe celulele endoteliului arterial) și hiperpermeabilizarea acestor celule pentru lipidele sanguine.

Acțiunea combinată dintre CO și citocromoxidază determină creșterea sintezei de acizi grași în pereții arteriali.

Medicul trebuie să combată tendința de a fuma la adolescenți (eficacitatea e mai mare în cazul exemplului personal).

Condamnarea și evitarea fumatului trebuie să înceapă din viața intrauterină; se știe că fetii născuți din mame fumătoare în timpul sarcinii prezintă leziuni asemănătoare histologic cu faza incipientă a aterosclerozei (A. Chișu).

4. *Obezitatea* e frecvent asociată cu alți factori de risc coronarian (hiperlipidemie, hipertensiune, hiperuricemie și diabet). Riscul de boală ischemică cardiacă e redus (se pare) la indivizi care au obezitate izolată.

Totuși individul obez are tendință la hiperlipemie, HTA și intoleranță la hidrați de carbon (ceea ce justifică prezența obezității printre factorii de risc ai aterosclerozei).

Există unele studii care arată o corelație între gradul de suprapondere din perioada de sugar și gradul de suprapondere din perioada de copil mare și din perioada de adult. Numărul de celule grase (adipocite) este crescut la sugarul supraalimentat. După vîrsta de 1 an sporirea depozitelor de grăsime are loc nu atît prin creșterea numărului de adipocite, cît prin creșterea taliei adipocitelor existente. Supraalimentația din perioada de sugar este nocivă (după aceste studii) prin creșterea numărului de adipocite din primul an de viață și prin păstrarea comportamentului alimentar nedorit. Cu alte cuvinte profilaxia obezității ar trebui începută din perioada de sugar.

Educația sanitară, e o necesitate publică pentru a convinge părinții și copiii să nu se îngrașe.

5. *Diabetul* reprezintă un alt factor de risc de infarct miocardic, ca și de tromboză cerebrală. Hipertensiunea arterială e mai frecventă la diabetici.

6. *Activitatea fizică.* Incidența bolii ischemice coronare e mai mare la indivizii sedentari. Obiceiul de a a face exerciții fizice trebuie deprins din copilărie și menținut în tot restul vieții. În ultima vreme, se consideră că efortul fizic schimbă raportul dintre lipoproteinele cu densitate joasă și lipoproteinele cu densitate înaltă; în favoarea celor din urmă, ceea ce ar avea un efect protector împotriva aterosclerozei. În elaborarea programelor școlare trebuie să se asigure timpul necesar pentru joacă, gimnastică, sport și alte activități fizice (A. Chișu).

3.15.3. PROFILAXIA

Există două tipuri de strategii privitoare la profilaxia aterosclerozei. Ambele urmăresc înlăturarea (sau limitarea) factorilor de risc.

Primul tip de strategie prevede aplicarea măsurilor de prevenire a aterosclerozei în mod țintit, adică la indivizi ce prezintă unul sau mai mulți factori de risc pentru ateroscleroză (hipercolesterolemie, HTA, obezitate etc.).

Al doilea tip de strategie pentru profilaxia aterosclerozei se adresează întregii populații dintr-o zonă sau dintr-o țară, neținînd seama de existența factorilor de risc. În acest cadru se recomandă întregii populații infantile și adulte un anumit tip de alimentație (normocalorică, cu puțină sare, grăsimile să nu reprezinte mai mult de 30—35% din rația calorică, colesterolul să fie redus sub 300 mg/zi, restul grăsimilor să conțină în mod egal grăsimi saturate și polinesaturate) evitarea fumatului, promovarea unei activități fizice intense. Ambele strategii presupun o intensă activitate de educație sanitară.

Pentru țara noastră, credem, ca și A. Chișu, că se poate adopta primul tip de strategie, care presupune depistarea cazurilor cu factori de risc și tratament individualizat pentru înlăturarea hipercolesterolemiei, obezității, HTA. Se va face educație sanitară în sensul evitării fumatului, sedentarismului.

Profilaxia dietetică a aterosclerozei. Întrucît se pare că dieta nu e singurul factor determinant al aterosclerozei, sînt rețineri în a recomanda ca toți

copiii să urmeze o dietă cu aport extrem de mic de colesterol. De aceea, acest tip de dietă se recomandă numai copiilor care prezintă risc crescut de dezvoltare a bolii ateromatoase ocluzive (copii cu hiperlipidemie familială, urmaşii unor părinţi cu hiperlipidemie, care au fost victime tinere ale infarctului miocardic, copii cu hipercolesterolemie persistentă mai mare de 220 mg/dl descoperiţi la screening-ul de rutină).

Restricţiile de dietă sînt mai bine acceptate cînd sînt gradate, progresive, ajungîndu-se treptat la un aport zilnic de colesterol nu mai mare de 100 mg (la copilul cu risc crescut). Dieta aterogenă conţine pînă la 750 mg colesterol pe zi şi 40% din calorii sub formă de lipide. În vederea profilaxiei se vor înlătura (scădea) alimentele bogate în colesterol şi lipidele saturate (gălbenuş, slănină), înlocuind untul cu margarina, grăsimile animale cu uleiuri vegetale şi laptele integral cu lapte degresat, apoi se va scădea consumul de carne la 160—200 g/zi. Cu aceste modificări aportul de colesterol va scădea la 250—300 mg/zi şi lipidele la 30% din calorii. Dieta finală va planifica un consum de carne nu mai mare de 120 g/zi în special peşte şi pasăre, în loc de carne de vacă şi porc. Se preferă brînzeturile cu conţinut redus de colesterol. Se va încuraja în acest timp consumul de legume şi vegetale. Dieta finală reprezintă un aport de 100 mg colesterol/zi, 20% din calorii sub formă de lipide, cu un aport de grăsimi polinesaturate/saturate de 1,5—1,65, cu 65% din calorii sub formă de hidrocarbonate şi 15% din calorii din proteine.

Dacă aceste recomandări sînt în general admise pentru vîrsta şcolară şi adolescenţă, intervenţia dietetică la vîrsta de sugar este controversată. Recomandările la sugarii din familiile cu hipercolesterolemie sau boală coronariană precoce sînt următoarele: 1) sub vîrsta de 6 luni se recomandă laptele de mamă sau, în lipsă, lăpturi adaptate (mai bogate în lipide polinesaturate), dar cu supliment de vitamina E; 2) între 6—12 luni se dă fie lapte de mamă, fie lăpturi adaptate, fie lapte de vacă; se pot administra şi alte alimente (adecvate vîrstei), indiferent de conţinutul în lipide; 3) după vîrsta de 12 luni se recomandă o dietă săracă în lipide şi colesterol, similară cu dieta recomandată copilului mare: a) scăderea ingestiei de colesterol la 150 mg/zi; b) dieta constituită astfel: 25% din calorii sub formă de lipide, 60% din calorii sub formă de hidrocarbonate, 15% din calorii sub formă de proteine; c) raportul lipide polinesaturate/saturate = 1/1 (pentru detalii vezi „Tendinţe moderne în pediatrie").

Această dietă scade colesterolul sanguin cu 10—15%.

Depistarea copiilor cu hiperlipidemie (A. Chişu) va începe cu copii proveniţi din familii cu ateroscleroză, cu cei supraponderali, hipertensivi.

La nou-născuţii din asemenea familii se va recolta sînge din cordonul ombilical (pentru determinarea lipidelor plasmatice). Nou-născuţii cu hiperlipidemie vor fi controlaţi (pentru lipidemie) la 6 luni, 1 an şi 2 ani.

La restul copiilor, prima investigaţie pentru concentraţia lipidelor plasmatice se poate face la orice vîrstă din sînge venos. La prima investigaţie se va determina colesterolemia totală şi concentraţia plasmatică atrigliceridelor. La copiii cu hiperlipidemie, se va determina în continuare colesterolul din lipoproteinele cu densitate joasă, din lipoproteinele cu densitate foarte joasă şi din lipoproteinele cu densitate înaltă.

3.15.4. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Se aplică numai copiilor cu risc crescut care nu răspund la dieta aplicată timp de 6 luni (nu scade colesterolul sub 250 mg/dl).

— *Colestiramina* (0,3 g/kg/zi adică 12 g/zi la vîrsta şcolară; preparate comerciale: questranul, cuemidul): răşină schimbătoare de anioni ce leagă în intestin acizii biliari (produsul principal de degradare a colesterolului întrerupînd astfel circuitul enterohepatic al sărurilor biliare; aceasta duce la creşterea sintezei de colesterol în ficat şi conversia lui în acizi biliari. Rezultatul final este scăderea colesterolului plasmatic.

Efecte secundare: steatoree (se vor suplimenta vitaminele liposolubile).

Clofibratul şi acidul nicotinic acţionează prin scăderea sintezei de lipoproteine în ficat.

Clofibratul (atromid) inhibă sinteza acidului mevalonic din acetat (oprind astfel sinteza colesterolului).

Doza iniţială este de 1 g/m²/24 h; ea se creşte pînă la limita de toleranţă. Se întrebuinţează mai ales în hipertrigliceridemie decît în hipercolesterolemia izolată, întrucît scade mai mult nivelul lipoproteinelor cu densitate foarte joasă şi mai puţin a lipoproteinelor cu densitate joasă.

Complicaţii: leucopenie, agranulocitoză, hepatotoxicitate, greţuri, crampe musculare.

Acidul nicotinic (0,15 mg/kg/zi, per os). Ar fi mai ales indicat în forma homozigotă de hiperlipoproteinemie familială (în doze mai mari 55 — 85 mg/kg/zi).

Acidul para-aminosalicilic — *C* e o formă purificată a PAS-ului întrebuinţat în tratamentul tuberculozei. Nu se ştie mecanismul prin care scade colesterolul. Dozele eficace: 150—200 mg/kg/zi.

Efecte secundare: diaree, dureri abdominale, vărsături.

Alte medicamente hipolipemiante:

— D-tiroxina (4—8 mg/zi) (creşte catabolismul lipoproteinelor cu densitate joasă);

— Compactinul — un nou derivat de penicilină.

În formele homozigote de hipercolesterolemie familială cu valori foarte mari de colesterol plasmatic din primii ani de viaţă s-a utilizat recent cu succes plasmafereza (la copil).

— Rezecţia ileală (by-pass) parţială (metodă întrebuinţată prima dată în Minnessota); excizia intestinului subţire distal pe o lungime de 200 cm duce la scăderea colesterolului plasmatic.

Complicaţii:-scaune frecvente, nevoie crescută de vitamina B_{12} parenteral.

— shunt-ul portocav scade colesterolul seric prin mecanism necunoscut. La copil nu se recomandă.

Deşi nu s-a dovedit că ateroscleroza poate fi provenită prin modificarea nivelurilor colesterolului, intervenţia dietetică şi eventual medicamentoasă începută din copilărie (urmînd a fi continuată sau adaptată cu vîrsta) pare logică la copiii cu hipercolesterolemie şi risc coronarian (proveniţi din familii cu hipercolesterolemie sau boală coronariană precoce).

Tratamentul în trigliceridemie. Întrucît aceşti copii sînt graşi, dieta săracă în calorii este esenţială; se vor controla hidrocarbonatele în dietă

(care trebuie să constituie doar 50% din calorii), se vor creşte lipidele polinesaturate (şi se vor restrînge cele saturate); colesterolul va fi moderat redus în dietă.

Tratamentul medicamentos: clofibratul (vezi mai sus).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BLUMENTHAL S., JESSE M. — Risk factors for coronary heart disease in children of affected families, *J. Ped.*, 987; 1187, 1975
2. BUTNARIU J. — Hiperlipoproteinemiile secundare cu potenţial aterogen în patologia copilului *(Consfătuirea de Pediatrie Cluj-Napoca*, 1981).
3. CHIŞU A., PATIU Z. — Pediatria şi ateroscleroza (volum *Consfătuirea de pediatrie, Cluj-Napoca*, 24 oct. 1981
4. CRAWFORD THEO — Blood lymphatic vessels in Pathology (ed. VII) by W. A. D. Andresen and John M. Kissane, 1977
5. CUCUIANU M. — Metode de laborator pentru investigarea metabolismului lipidic *(Consfătuirea de pediatrie, Cluj-Napoca*, 1981).
6. GROSU M., GAVRIL B., MIU N., ANDREICA M. — Tratametul dietetic şi medicamentos al hiperlipidemiilor la copil *(Consfătuirea de Pediatrie, Cluj-Napoca, 1981)*
7. LEE J., LAUER R. — Pediatric Aspects of Atherosclerosis and Hypertension — *The Red. Clin. of North Am.*, 1978, 4, 909
8. MOSS A. J. — Heart Disease in infants children and adolescents 2-end Ed., Baltimore, 1977
9. NELSON W. — Textbook of Pediatrics, edited W. B. Saund. Comp., Eleventh Ed., 1979.,
10. PATIU Z., CHIŞU A. — Factori de risc ai aterosclerozei la copil (vol. menţionat mai sus, 1981)
11. WILMORE J. H. — Prevalence of coronary heart disease risk factors in boys 8—12 years of age *J. Ped.*, 1974, 84; 527.

3.16. HIPERTENSIUNEA SISEMICĂ

MIRCEA MAIORESCU, CONSTANŢA DRAGOMIR

Studiul hipertensiunii arteriale la copil înregistrează în etapa actuală o atenţie deosebită, aceasta traducîndu-se prin perfecţionarea tehnicilor de măsurare a presiunii arteriale, cunoaşterea clinică şi epidemiologică mai profundă şi intensificarea investigaţiilor la indivizii sub vîrsta de 20 ani. Presiunea arterială la copil se caracterizează printr-un mare dinamism, legat de jocul complex dintre influenţele neurale şi umorale pe sistemul cardiovascular, la această vîrstă. Presiunea sanguină reprezintă o reflectare a activităţii cardiace, a rezistenţei vasculare periferice, a volumului sanguin şi a elasticităţii arteriale. Erorile în estimarea presiunii sanguine sînt numeroase la copil. Presiunea sistolică variază în cursul unei zile, dimineaţa fiind mai scăzută ca seara; în repaus complet ca şi în timpul somnului este de asemeni mai scăzută; după masă, se constată o creştere tranzitorie; stimuli senzoriali puternici o cresc, ca frica, agitaţia etc. Aceste fluctuaţii fiziologice sînt determinate de variaţiile activităţii vasomotorii, mişcărilor respiratorii, activităţii cordului. Pentru aprecierea justă a presiunii arteriale, trebuie eliminaţi factorii ce ţin de pacient, instrument şi tehnica de măsurare (vezi punctul 3.1.2., pag. 473).

Măsurarea tensiunii arteriale de rutină nu este considerată obligatorie la copii mai mici de 3 ani, cu excepţia celor care prezintă următoarele: coarctaţie de aortă, insuficienţă cardiacă de cauză neexplicată, convulsii sau alte tulburări neurologice, ascită, edem, insuficienţă renală, hipernatremie, tumori abdominale şi orbitare, creştere insuficientă.

Peste vîrsta de 3 ani, măsurarea tensiunii arteriale face parte din examenul clinic complet al copilului.

Definiţia hipertensiunii sistemice. Este greu de a da o definiţie satisfăcătoare a hipertensiunii arteriale la copil. Greutatea şi talia copilului sînt mai importante pentru standardizare decît vîrsta.

Se admite în prezent să se considere [un copil hipertensiv cînd presiunea sistolică şi/sau diastolică este, de repetate ori, la percentila 90 pentru vîrstă, sau la percentila 95 la una sau mai multe determinări (sau cu alte cuvinte la mai mult de două deviaţii standard peste media vîrstei). Oricum tratamentul medicamentos nu se începe decît dacă presiunea diastolică este în mod persistent mai mare decît percentila 95.

Pentru scopuri clinice se admite că HTA e definită la copii înainte de pubertate prin valori persistente de 140/90 mm Hg şi după pubertate prin valori de 150/100 mm Hg.

Prevalenţă. De cînd presiunea sanguină este măsurată de rutină la copilul peste 3 ani, numărul celor identificaţi a avea hipertensiune a crescut. Prevalenţa bazată pe studiile *screening* de masă arată că 1—2% din copii şi mai mult de 21% din adolescenţi şi tinerii adulţi (sub 24 ani) au presiunea arterială crescută. Prevalenţa variază probabil de la ţară la ţară şi cu diferite grupe etnice pentru aceeaşi ţară.

Etiologie. În peste 85% din cazuri hipertensiunea arterială la copil este secundară unor boli renale, suprarenale şi cardiace şi numai în 10—15% este primară (esenţială).

O mare varietate de boli acute se asociază cu hipertensiune arterială tranzitorie sau intermitentă (tabelul 3.63).

Alteori hipertensiunea arterială este persistentă şi cu cauze variate (tabelul 3.64).

În ceea ce priveşte incidenţa hipertensiunii arteriale secundare *bolilor renale* în populaţia infantilă, ea seestimează la 80% din totalul pacienţilor cu hipertensiune. Pielonefritele sînt cel mai adesea incriminate în hipertensiunea persistentă (50%). Referitor la mecanismul de producere al hipertensiunii arteriale din bolile renale cronice cu distrugerea parenchimului renal, intervin următorii factori: retenţia de sodiu cu creşterea volumului sanguin; diminuarea substanţelor vasodilatatoare secretate de rinichi (de ex. prostaglandina A_2 — un lipid izolat din ţesutul renomedular, killidina şi bradikinina); creşterea nivelelor renină-angiotensină.

S-a observat că la copii cu pielonefrită cronică obstructivă se dezvoltă hipertensiune arterială numai în asociaţie cu azotemie progresivă. Locul al doilea în etiologia renală a hipertensiunii arteriale, îl ocupă *bolile renovasculare*, care ocazional se întîlnesc la copilul cu neurofibromatoză (cauza strîmtării arterei renale sau a ramurilor ei, împiedicînd circulaţia la o porţiune sau la tot rinichiul). La adult stenozele arterei renale pot fi date de ateroscleroză, iar la copil în special de displazia fibromusculară a intimei, tunicii medii sau a ambelor. Scăderea perfuziei rinichiului stimulează secreţia de renină din care rezultă angiotensina II, ce determină vasoconstricţie

Tabelul 3.62

Condiții asociate cu hipertensiunea tranzitorie sau intermitentă (după J. M H. Loggie)

Renale

1. Glomerulonefrită acută poststreptococică
2. Sindromul hemolitic uremic
3. Purpura reumatoidă
4. Calculi renali (însoțiți de colică)
5. După transplant renal (imediat și în timpul episoadelor de respingere)
6. După transfuzia de sînge la pacienții cu azotemie

Diverse

1. Administrarea de corticosteroizi (inclusiv ACTH și DOCA)
2. Administrarea de contraceptive orale
3. Toxemie preeclamptică a gravidei
4. Creșterea presiunii intracraniene (de orice cauză)
5. După intervenții chirurgicale, în special pe tractul genitourinar
6. Tracțiuni pe membre pentru reducerea fracturilor
7. Hipercalcemie
8. Sindromul Guillain-Barré
9. Poliomielita
10. Leucemia
11. Hipernatremia
12. Sindromul Stevens-Johnson
13. Porfiria acută intermitentă
14. Intoxicația mercurială
15. Disautonomia familială (sindrom Riley-Day)
16. Arsuri

Tabelul 3.63

Condiții asociate cu hipertensiunea persistentă (după J. MH. Loggie)

Renale

1. Glomerulonefrita cronică
2. Rinichi displazic congenital uni- sau bilateral
3. Pielonefrita cronică (uni- sau bilaterală)
4. Hidronefroza uni- sau bilaterală
5. Boală polikistică infantilă a rinichiului și ficatului
6. Traumatism renal cu hematom subcapsular (compresie pe parenchimul renal)
7. Tumori renale și chiste izolate
8. Obstrucție ureterală unilaterală
9. Nefropatie cu reflux

Vasculare

1. Anomalii de arteră renală (stenoză, arteriopatie, displazie fibromusculară, neurofibromatoză Recklinghausen, tromboză, anevrism)
2. Coarctația de aortă (toracică sau abdominală)
3. Tromboze de venă renală

Suprarenale

1. Neuroblastom
2. Feocromocitom (tumoră a medularei suprarenale)
3. Sindrom adrenogenital (hiperplazia corticală)
4. Boala Cushing
5. Hiperaldosteronismul primar (hiperplazie sau adenom)

Diverse

1. Leziuni renale după iradiație
2. Administrarea cronică de glucocorticoizi, testosteron
3. Administrarea de contraceptive orale
4. Hipertensiunea primară sau esențială
5. Tumori intracraniene

și creșterea rezistenței periferice. Producția de aldosteron e de asemenea stimulată, cu consecințe ca retenția de sodiu, expansiunea volumului plasmatic și creșterea debitului cardiac.

Tumorile renale ce secretă renină sînt rare. Diagnosticul se pune pe alcaloză kipokalemică, creșterea activității periferice a reninei, creșterea nivelului plasmatic al aldosteronului (și a eliminării sale renale).

Coarctația de aortă reprezintă 2% din cauzele de hipertensiune persistentă. S-a găsit ocazional la fete cu sindrom Turner. Obstrucția aortei este localizată sub originea arterei subclavii stîngi în 98% din cazuri. Coarctația la copilul cu insuficiență cardiacă congestivă este însoțită de anomalii cardiace adiționale ca persistența de canal arterial, defect septal ventricular și stenoză aortică. Mecanismul hipertensiunii în aceste condiții nu este perfect elucidat. Simptome importante nu sînt obișnuite în timpul primei decade de viață și cînd apar se datoresc hipertensiunii arteriale în jumătatea superioară a corpului, scăderii funcției miocardice și circulației deficitare la nivelul membrelor inferioare. Alte cauze de hipertensiune arterială mai puțin frecvente sînt sindromul adrenogenital, feocromocitomul, sindromul Cushing și hiperaldosteronismul.

Sindromul adrenogenital este asociat cu hiperplazia congenitală de suprarenală, anomalii ale dezvoltării sexuale, tulburări electrolitice și HTA (două forme rare ale sindromului sînt asociate cu HTA: deficitul de 11-hidroxilază și 17-hidroxilază). Sindromul Cushing este expresia clinică a unei hiperfuncții suprarenale, primare sau secundare, cu producție excesivă de cortisol.

Etiologia sindromului Cushing: *tumorile* sînt mai probabile sub vîrsta de 7 ani, la fete, cu semne de virilizare asociate; *hiperplazia suprarenalei* este mai rară și afectează în mod egal ambele sexe.

Testele hormonale pot să nu fie decisive pentru diferențierea tumorii de hiperplazie. În acest caz, pielografia intravenoasă cu tomografie poate fi de ajutor; cum hiperplazia e de obicei bilaterală, lipsa de vizualizare unilaterală sugerează tumoră suprarenală (confirmată prin cateterizarea separată a venelor suprarenale ce arată concentrații crescute de steroizi suprarenali de o singură parte).

Feocromocitomul este o tumoră ce se dezvoltă din celulele cromafine din medularea suprarenalei ,dar și în cele din ganglionul stelat, ganglionii simpatici paraspinali de-a lungul lanțului simpatic și anterior de bifurcația aortei. Se întîlnește în 5% din cazurile cu neurofibromatoză. Celulele cromafine au capacitatea să sintetizeze catecolamine și hipertensiunea arterială în aceste condiții este determinată de secreția în exces a acesteia; există familii cu istoric de feocromocitom. Hipertensiunea la copilul cu feocromocitom este persistentă, în contrast cu caracterul paroxistic de la adult.

Neuroblastomul și ganglioneuronul sînt similare feocromocitomului și determină simptome asemănătoare. Disautonomia familială poate fi confundată adeseori cu feocromocitomul.

Hiperaldosteronismul primar(*) este rar la copil și are drept cauză hiperplazia suprarenală spre deosebire de adult unde cauza principală este

(*) În hiperaldosteronismul primar, aldosteronul în exces e produs în mod autonom de suprarenală; în hiperaldosteronismul secundar, aldosteronul e produs în mod excesiv ca urmare a activității crescute a reninei plasmatice.

tumora (adenomul). Se realizează o retenție de sodiu cu expansiunea volumului plasmatic, depleție de potasiu și reducerea activității reninei plasmatice. Hipertensiunea arterială în hiperaldosteronismul primar este severă, complicațiile vasculare sînt neobișnuite.

Spre deosebire de hipertensiunea secundară care are cauze cunoscute, cea primară sau esențială are un mecanism etiopatogenic care nu este bine clarificat.

Ereditatea și factorii de mediu joacă un rol important. Pe studii populaționale importante s-a constatat creșterea presiunii sanguine la 28% din copiii familiilor cu unul din părinți hipertensiv și la 41% din cei cu ambii părinți hipertensivi; de asemenea, creșterea presiunii arteriale s-a constatat la 65% din frații hipertensivilor, cu incidență crescută a formelor grave față de cea din populația generală. Presiunea sanguină a copilului adoptat nu este corelată cu cea a fraților și părinților adoptivi. Importanța factorului genetic în hipertensiunea arterială primară a fost demonstrată prin aceste studii ce se referă la corelațiile dintre nivelele presiunii sanguine la părinți și descendenți.

În contrast cu acesta, alte studii au arătat influența factorilor de mediu în producerea hipertensiunii arteriale. Dintre acești factori negenetici citām: starea socio-economică, creșterea masei corporale, creșterea ingestiei de sare, *stress*-ul, sedentarismul etc. Etiologia hipertensiunii arteriale esențiale este poligenică: există o predispoziție familială, influențată de diferiți factori de mediu. S-a observat că 51% din copiii cu hipertensiune arterială esențială au antecedente familiale de hipertensiune și 55% sînt obezi.

Copiii cu HTA primară pot fi asimptomatici (ca și adulții). Uneori se plîng de cefalee cu localizare frontală și care nu cedează la analgezice. Alte simptome mai rare sînt: ameteală, oboseală, epistaxis, anorexie, nervozitate.

Incidența hipertensiunii arteriale esențiale la copilul adolescent a crescut în ultimii ani și ca urmare a faptului că măsurarea tensiunii arteriale face parte din examenul obișnuit al copilului.

S-a postulat că modificările hemodinamice și hipertensiunea arterială sînt răspunsuri la defectul renal ce cauzează retenție de sare și apă; că creșterea presiunii arteriale devine necesară pentru menținerea normală a balanței dintre volumul lichidelor organismului și debitului urinar.

Defectul renal este probabil „pretubular".

Recent, s-a emis ipoteza existenței unui hormon steroid neidentificat cu rol în formele de hipertensiune juvenilă și care determină ca receptorii mineralcorticoizilor să producă efecte biologice similare excesului acestora; de asemenea și ipoteza existenței unor defecte la nivelul receptorilor înșiși, care să joace rol în creșterea presiunii arteriale.

Hipertensiunea arterială primară a fost clasificată în subgrupe bazate pe măsurătorile activității reninei plasmatice, ale aldosteronului urinar și excreției urinare de sodiu, fiind descrise 9 subgrupe din care 3 sînt recunoscute: cu nivel scăzut, normal și înalt al activității reninei plasmatice. Semnificația acestor categorii nu e cunoscută, și nici faptul dacă, urmăriți în timp, bolnavii rămîn sau nu în aceeași categorie.

Manifestări clinice. Copiii cu hipertensiune arterială pot fi asimptomatici o perioadă de timp, sau să prezinte manifestări ce țin de boala

de bază în formele secundare. Cînd presiunea diastolică crește peste 120 mm Hg pentru un timp mai lung, pacientul (copil sau adolescent) devine simptomatic pentru hipertensiune, prezentînd: dureri de cap, ameteli, greață sau vărsături, tulburări de vedere, iritabilitate, agitație motorie, convulsii, modificări ale stării de conștiență, modificări ale personalității, anxietate, tahicardie, episoade de transpirație, dispnee, poliurie, slăbire sau creștere în greutate.

Cefaleea este persistentă și cînd e severă se asociază cu greață și vărsături. Tabloul clinic poate sugera o boală neurologică din cauza simptomelor descrise la care se mai pot adăuga letargie, comă, delir și paralizie facială.

Alte simptome ca insuficiența cardiacă congestivă, alterări ale funcției renale și apoplexie, sînt rezultatul hipertensiunii de lungă durată.

Unele simptome se datoresc cauzelor de hipertensiune arterială ca de exemplu: palpitații și transpirații în feocromocitom; obezitate și echimoze în sindromul Cushing; această varietate de simptome, unele nespecifice, ilustrează de ce măsurarea tensiunii arteriale trebuie să fie o parte a examenului fizic la copil și adult. Din cauză că unele condiții responsabile de hipertensiune sînt curabile, clinicianul trebuie să le cunoască (vezi tabelul 3.64).

Diagnostic. Hipertensiunea arterială este diagnosticată prin constatarea la mai multe determinări a unei tensiuni sistolice și/sau diastolice

Tabelul 3.64

Semnele hipertensiunii primare și secundare la adolescent (E. Lieberman)

VÎRSTA	Primară la orice vîrstă, mai frecvent după 13 ani	Secundară la orice vîrstă mai des sub 13 ani
Grup etnic	nu contează	nu contează
Anamneza familială	50% pentru hipertensiunea primară	poate fi pozitivă pentru tulburări genetice, cardiovasculare și renale
Istoric și examen fizic	fără semne deosebite exceptînd obezitatea în 50% din cazuri	semne diagnostice în majoritatea cazurilor
Presiunea diastolică	obișnuit sub 120 mm Hg	obișnuit peste 120 mmHg modificate
Examene de laborator de rutină (ex. urină, uree, creatinină, K, Radiografie cord, ECG)	normale	

peste 90 percentile pentru vîrstă. La adolescentul hipertensiv valorile tensiunii arteriale depășesc 140 mm Hg (sistolică) și 90 mm Hg (diastolică).

Diagnosticul de hipertensiune primară (esențială) sau secundară se pune pe baza anamnezei, examenului clinic și investigațiilor de laborator (tabelul 3.64).

Anamneza va căuta să descopere hipertensiune şi infarct la părinţi, cunoscînd prezenţa acestora în 50% din cazurile cu boală primară. Se va măsura TA la fraţi. Din cauză că boala renală este cauza obişnuită de hipertensiune la copil, istoricul va căuta să obţină informaţii privind existenţa infecţiilor urinare recurente, a febrei neexplicate, hematuriei, traumatismelor abdominale etc. Pacienţii vor fi investigaţi privind ingestia de medicamente (cortizon, efedrină) şi folosirea de contraceptive orale la adolescente. Se vor căuta în istoric simptome ascoiate cu HT (cefalee, epistaxis, ameţeli, vedere încetoşată).

Examenul fizic va include: a) *măsurarea înălţimii şi greutăţii (obezitate!)*; b) *măsurarea TA* (la braţul drept, în poziţie şezîndă, în picioare şi culcat); la braţul stîng în poziţia şezîndă; la membrele inferioare; c) *examenul fundului de ochi* (se vor căuta modificările arteriolare — tortuozitate crescută, micşorarea diametrului, amprente arteriovenoase — acestea reflectă o HTA moderată ce durează mai mult de un an); d) *examenul cordului* (mărime, suflu care sugerează coarctaţie); e) *date fizice sugestive de HTA secundară* (puls femurul scăzut-coarctaţie; pete *café au lait* — maladia von Recklinghausen; ascultarea abdomenului pentru zgomote patologice abdominale sau în flanc prezente în boli ale arterelor renale; semne de hipertiroidism).

Investigaţiile de laborator vor include: examenul complet de urină, hemogramă completă, urocultură, uree, acid uric şi creatinina sanguină, ionograma sanguină şi Astrup (alcaloza hipokalemică sugerează o anomalie suprarenală); într-o etapă ulterioară urografia, electrocardiograma şi radiografia toracică sînt de asemeni necesare (uneori colesterolul sanguin, electroforeza lipoproteinelor plasmei).

Această baterie de teste este adecvată pentru detectarea bolii renale şi urografia serveşte ca *screening* pentru hipertensiunea renovasculară. Dacă rezultatele nu sînt pozitive şi simptomele sau semnele fizice sînt prezente, diagnosticul următor îl face arteriografia renală.

Evidenţierea efectelor hemodinamice pentru hipertensiune arterială ca hipertrofia de ventricul stîng la examenul clinic, radiologic şi electrocardiografic, ca şi examenul de urină modificat, obligă la aprofundarea studiilor pentru găsirea cauzei, în vederea tratamentului specific etiologic.

În diagnosticarea bolilor renale — cauza cea mai frecventă a hipertensiunii arteriale la copil, se recomandă următoarele:

— *stadiu I de detectare a prezenţei bolii renale: examenul de urină* cu detectarea proteinuriei ce indică o boală glomerulară dar şi neglomerulară (pielonefrita), a hematuriei; *urocultura* care, chiar sterilă, nu exclude pielonefrita cronică cu interesarea parenchimului renal; determinarea funcţiei renale prin măsurarea *creatininei sanguine* şi care estimează filtrarea glomerulară, *clearance*-ul la creatinină, inulină etc.; *urografia* reprezintă un test *screening* important în evaluarea pacienţilor hipertensivi. Un film preliminar abdominal înainte de injectarea substanţei de contrast poate demonstra prezenţa de calculi radioopaci; după injectare se pot face aprecieri privind rinichiul, calicele, ureterul, cu diagnosticarea maselor tumorale, uropatiilor obstructive, refluxului vezicoureteral etc.; *determinarea activităţii reninei plasmatice* (în sîngele venos), cu valori crescute în hipertensiunea de cauză renală şi unele forme de hipertensiune primară (esenţială). O activitate normală a reninei plasmatice nu exclude leziuni renovasculare.

— *stadiul II de definire a anomaliei renale suspectate: biopsia renală* necesară diagnosticării bolii renale glomerulare se face în centre specializate; e indicată şi în stenoza arterei renale unilaterale pentru aprecierea rinichiului controlateral în vederea intervenţiei chirurgicale; *arteriografia renală* este necesară descoperirii anomaliilor vasculare (obişnuit a stenozei arterei renale), precum şi a bolii parenchimului renal unilateral şi feocromocitomului.

Aortografia translombară prin puncţie femurală percutanată cu cateterizarea retrogradă a aortei abdominale este preferată la copil (deşi sînt posibile complicaţii!); *ultrasonografia renală = echografia* care poate diferenţia masele fluide de cele solide cu o mare acurateţe; *studii radionucleare* ca *scintiscanning*-ul renal ca un supliment la urografie, scintangiografia renală şi renografia radioactivă.

— *Stadiul III de determinare a importanţei funcţionale a stenozei arterei renale;* pentru că stenoza arterei renale se găseşte şi la indivizi normotensivi, ori de cîte ori aceasta este diagnosticată la un hipertensiv, hotărîrea intervenţiei chirurgicale e precedată de încercarea de a stabili dacă leziunea este cauză de hipertensiune arterială. Pentru aceasta, *determinarea concentraţiei reninei în vena renală* este metoda cea mai indicată. Sîngele pentru aceste dozări e obţinut din ambele vene renale şi din vena cavă inferioară (recoltări selective). Sîngele din vena rinichiului cu stenoză arterială va conţine o cantitate mai mare de renină şi deci activitatea acesteia este crescută, faţă de rinichiul controlateral unde activitatea e normală sau scăzută; *studiile separate ale funcţiei renale a celor 2 rinichi* care se bazează pe observaţia că există o creştere a fracţiei reabsorbite de Na şi apă într-un rinichi ischemic. Ambele uretere sînt cateterizate pentru a permite determinări individuale ale funcţiei celor doi rinichi. Rinichiul ischemic are o scădere a debitului urinar şi a concentraţiei Na urinar.

O diferenţă de presiune arterială între extremitatea superioară şi inferioară, sugerează *coarctaţia de aortă* şi radiografia toracică, poate fi de ajutor, evidenţiind mărirea umbrei cardiace cu dilatarea aortei deasupra şi sub stenoză. Aortografia stabileşte diagnosticul.

Determinarea catecolaminelor şi/sau a metaboliţilor acestora excretaţi în urină este tehnica necesară diagnosticării *feocromocitomului*. Pacienţii cu această boală excretă cantităţi mari de metanephrină, normetanephrină şi acid vanilmandelic, în timp ce în neuroblastom şi ganglioneurom se găsesc excretate cantităţi crescute de acid homovanilic (tabelul 3.65).

Policitemia, limfopenia, eozinopenia şi alterarea testului de toleranţă la glucoză se găsesc la bolnavii cu *sindrom Cushing*, unde diagnosticul este confirmat de creşterea 17-cetosteroizilor şi 17-hidroxicorticoizilor în urină.

Cînd rezultatele sînt la limită, testul supresiei la dexametazonă este folosit pentru confirmare.

În diagnosticarea hiperaldosteronismului primar se determină activitatea reninei plasmatice, care este scăzută, ca şi a aldosteronului plasmatic (nivel crescut).

Tabelul 3.65

Valorile normale ale catecolaminelor urinare (Nelson, 1979)

	Noradrenalina	Adrenalina	Acid vanil-mandelic (VMA)	Acid homovanilic (HVA)
La naștere	2–4 µg/dl	0–1 µg/dl	0–1 mg/dl	–
Perioada neonatală	2–12	1–2	0–1	–
Sugar	3–30	1–15	0–2 µg/mg creatinină	–
Copil	20–70	1–15	1–5	3–6 µg/mg creatinină
Adolescent	30–80	5–15	1–5	–

3.16.1. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ DE GRANIȚĂ (la tineri)

Termenul de hipertensiune de graniță se referă la indivizii a căror tensiune arterială atinge și depășește cu puțin nivelele corespunzătoare vîrstei, fără să fie însoțite de semne de organ, ca hipertrofia ventriculară stîngă, retinopatia (de exemplu de la vîrsta de 17 ani T.A. >140/90, sau unele nivele hipertensive, altele normotensive).

Este preferat termenul de hipertensiune arterială „labilă" care după unii autori nu este adecvată (pentru că implică noțiunea de variabilitate excesivă a presiunii arteriale la unii indivizi). În plus fluctuația excesivă a presiunii arteriale nu este invariabil asociată cu creșterea presiunii sanguine de graniță.

Hipertensiunea de graniță la tineri este foarte frecventă. Ea nu trebuie considerată ca o situație benignă, întrucît riscul pentru viitoare complicații este crescut în aceste cazuri. Circulația hiperchinetică este frecvent întîlnită în hipertensiunea de graniță. La bolnavii cu hipertensiune de graniță s-a constatat o creștere a activității simpatice (tahicardie, creșterea debitului cardiac, rezistență vasculară crescută sau inadecvată în raport cu scurgerea) și o activitate a reninei plasmatice normală, înaltă sau scăzută.

Tahicardia este considerată ca semn particular de început pentru hipertensiunea arterială.

Obezitatea și antecendentele familiale de hipertensiune arterială sînt factori de risc bine cunoscuți în dezvoltarea hipertensiunii arteriale.

Pacienții cu hipertensiune arterială de graniță tind în proporție de aprox. 10% să dezvolte o hipertensiune arterială permanentă dînd o mortalitate mare prin coronaropatie.

Ca atitudine terapeutică în hipertensiunea de graniță se indică:
1. urmărirea periodică a pacienților (prin examen fizic, examen radiografic, ECG — se vor căuta cele mai mici semne de H.V.S);

2. măsuri generale: reducerea greutății corporale la cei obezi, restricție de sare, relaxare psiho-fizică și exerciții fizice gradate și progresive;
3. tratament medicamentos cînd tensiunea arterială depășește 140/90 mmHg, sau cînd are valori între 140–130 mmHg și există antecedente familiale de hipertensiune arterială și factor de risc ca ateroscleroza, fumatul. Acesta constă în doze moderate de diuretice tiazidice și propranolol.

3.16.2. HIPERTENSIUNEA NEONATALĂ

Deși rar descrisă în hipertensiunea copilului, în ultimii ani datele de literatură semnalează creșterea incidenței, ce poate fi rezultatul dezvoltării monitorizării presiunii arteriale la nou-născut, creșterii stenozei renovasculare ca o complicație a cateterizării venei ombilicale la această categorie de vîrstă. Hipertensiunea arterială la nou-născut este diagnosticată cînd presiunea sistolică este mai mare de 90 mmHg și cea diastolică mai mare de 60 mmHg (la copilul născut la termen) și mai mare de 80 mmHg cu 45 mmHg (la prematur).

Este bine cunoscut faptul că obstrucția parțială sau totală a arterei renale sau a ramurilor ei periferice poate determina hipertensiune arterială, ce poate să fie asociată cu activarea sistemului renină-angiotensină.

În 93% din cazurile de hipertensiune arterială la nou-născut cauza este renovasculară (în 75% tromboza arterei renale și în 18% stenoza arterei renale), în 7% etiologia rămînînd neclară. O asociere între tromboza renală și practicarea cateterizării arterei ombilicale este notată. Uneori, trombii se pot forma pe cateter și se pot extinde sau pot emboliza aorta cu ramurile ei. Plasarea înaltă a cateterului deasupra originii arterelor renale este cel mai adesea asociată cu trombembolia arterei renale.

Se pare că există o corelație între persistența de canal arterial și tromboza arterei renale.

Supraviețuirea prematurilor cu greutate de peste 1000–1500 g contribuie la creșterea incidenței trombozei arterei renale. Septicemia, aritmiile, stările de hipercoagulabilitate și traumatismele pot cauza tromboze arteriale. Importanța intervenției acestora în hipertensiunea nou-născutului nu este cunoscută. Simptomele cardiorespiratorii și neurologice sînt cele ce formează tabloul clinic: tahipnee, apnee, cianoză, insuficiență cardiacă congestivă, letargie, comă, tremurături, opistotonus, hemipareze.

Semnele fizice sînt nespecifice și includ cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie sau hipertonie, asimetria reflexelor, alterarea senzoriului etc. Studiile de laborator includ examenul de urină, ureea sanguină, creatinina sanguină, ionograma serică, profilul coagulării, catecolamine urinare, determinarea activității reninei plasmatice. Proteinuria și hematuria pot fi prezente la acești copii (cu HTA neonatală), ureea sanguină mai mare de 15 mg/dl, creatinina serică peste 0,7 mg% (considerate cifre normale la nou-născut); catecolaminele urinare și coagularea sînt de obicei normale și mai rar există coagulare diseminată intravasculară cu trombocitopenie, creșterea activității reninei plasmatice. Studiul angiografic și radionuclear sînt indicate în condițiile suspiciunii etiologiei renovasculare.

Arteriograma evidențiază sediul și intensitatea obstrucției vasculare. Urografia ajută diagnosticul uropatiei obstructive. Tratamentul este medical cu diuretice și antihipertensive (hydralazină, methyldopa sau propranolol) și chirurgical — nefrectomie unilaterală, dacă presiunea arterială nu este controlată prin tratamentul medicamentos.

Evoluție. Prognostic. Acestea depind în primul rînd de natura bolii cauzale; cînd hipertensiunea este secundară unor boli ce beneficiază de tratament chirurgical, prognosticul poate fi favorabil. Durata vieții este scurtată la cei cu hipertensiune diastolică ce depășește 120 mmHg și cu semne clinice, radiologice și electrocardiografice de hipertrofie ventriculară stîngă. Tratamentul cu antihipertensive prelungește durata de viață la pacienții cu hipertensiune și împiedică apariția complicațiilor cardiovasculare, renovasculare și cerebrovasculare. Prognosticul este serios, cu morbiditate și mortalitate importantă, apreciată de unii autori de 32%.

3.16.3. Tratament

În cazul hipertensiunii arteriale medii și asimptomatice se recomandă în primul rînd reducerea greutății, dacă aceasta depășește pe cea ideală vîrstei, reducerea ingestiei de sare, evitarea fumatului, practicarea sportului. Foarte mulți copii beneficiază de aceste măsuri, fără să necesite administrarea de hipotensive. Cînd tensiunea arterială este persistent egală sau mai mare de 90 percentile pentru vîrstă, este însoțită de simptome clinice și pacientul are antecedente familiale de boli vasculare, se impune tratamentul medicamentos. Studiile longitudinale în țările industrializate arată că greutatea corporală joacă un rol important în hipertensiunea arterială. Prevalența obezității și antecedentele familiale vasculare sînt semnificativ crescute la copiii cu hipertensiune arterială.

Asocierea hipercolesterolemie și ingestie excesivă de hidrați de carbon a fost bine corelată cu obezitatea, hipertensiunea arterială și coronaropatia. Urbanizarea, stările de *stress* contribuie la producerea hipertensiunii arteriale.

Dietoterapia ocupă un loc important în tratamentul hipertensiunii arteriale și presupune reducerea rației calorice și a ingestiei de sare. S-a demonstrat că acțiunea antihipertensivă a diureticelor tiazidice a fost absentă dacă ingestia de sodiu a fost mai mare de 360 mEq/zi și nu a fost afectată de ingestia moderată de 150 mEq/zi. Reducerea greutății corporale contribuie la scăderea presiunii arteriale. Ca urmare, se indică: să nu se adauge sare la nici un preparat alimentar, evitarea hranei superpreparate, regim vegetarian cu conținut scăzut în sodiu și bogat în potasiu, fără zahăr, făină de grîu. Pentru homeostazia normală a organismului ingestia de sodiu să fie sub 1 g/zi. În hipertensiunea adultului tînăr se indică o ingestie de sodiu de 10 — 60 mEq/zi sau 0,6 — 3,5g sare pe zi.

Diuretice. *Tiazidele* din care grupul benzotiazide sînt cele mai indicate în tratamentul inițial antihipertensiv. Clorotiazida a fost înlocuită în popularitate de hydroclorotiazida. Efectul antihipertensiv e legat de acțiunea diuretică cu creșterea volumului urinar și excreția de sodiu, rezultînd o scădere a volumului plasmatic și extracelular, a greutății corporale. Aceste modificări sînt menținute pentru numai cîteva zile de terapie tiazidică, pentru că intervin mecanisme homeostatice compensatorii ce cresc retenția de sodiu, de asemenea volumul plasmatic și extracelular sînt restabilite. Tiazidele prezintă și o

acțiune vasodilatatoare directă bazată pe efectul analog cu diazoxidul. Se resorb bine din tractul gastrointestinal. Doza de hidroclorotiazidă la copil este de 1 mg — 2 mg/kg. Ca efecte negative se notează: hipopotasemie, ce poate fi corectată cu aport suplimentar de potasiu sau prin asociere cu droguri ce rețin potasiul (ca spironolactona); hiperglicemia, hiperuricemia și trombocitopenia sînt rar observate la copii.

Clhortalidona are efect similar tiazidelor, dar posedă avantajul major al acțiunii de lungă durată și pentru acest motiv se dă într-o priză unică pe zi. Doza zilnică 1 mg/kg (doza maximă 2 mg/zi).

Furosemidul este cel mai puternic diuretic, alături de acidul etacrinic (acționează pe ramura ascendentă a ansei Henle).

Furosemidul este folosit în tratarea hipertensiunii arteriale cu alterarea funcției renale.

Se începe cu 1 mg/kg i. v., pînă la 10 mg/kg/zi. Poate determina hipopotasemie și alcaloză metabolică pentru care se suplimentează oral cu clorură de potasiu pe timpul folosirii; ototoxicitatea reprezintă riscul mare pentru cei cu insuficiență renală; leucopenia și pancreatita au fost de asemeni citate în literatură.

Spironolactona, un antagonist al aldosteronului, este indicat în hipertensiunea secundară adenomului suprarenal și hiperplaziei suprarenale. Se asociază cu hydroclorotiazida din cauza acțiunii de economisire a potasiului. Ca efecte adverse: ginecomastie, neregularitățile ciclului menstrual. Doze: 1 mg/kg/zi (doză maximă 2 mg/kg/zi — oral).

Începutul acțiunii la 3—5 zile după începerea terapiei. După 5—7 zile dozele se reduc la 1/3.

Triameterenul este un agent nesteroid, care cruță potasiul, cu acțiune pe nefronul distal, independent de antagonismul aldosteronului în reducerea transportului tubular al potasiului.

Are acțiune aditivă de scădere a tensiunii arteriale și efect de depletizare a volumului sanguin, cînd e folosit în combinație cu hydroclorotiazida (tabelul 3.66).

Tabelul 3.66

Diuretice indicate în hipertensiunea copilului

Medicament	Doza inițială zilnică (mg/Kg corp)	Doza maximă	
		zilnică	totală (mg/Kg corp)
Clorotiazide	10	20	2 g
Hydroclorotiazida	1	2	200 mg
Furosemid	1	Nu e stabilită	
Acid etacrinic	1	Nu e stabilită	

Medicamente ce acționează pe sistemul nervos andrenergic. *Agenți blocanți betaadrenergici* introduși în Europa pentru tratamentul hipertensiunii arteriale în 1960. *Propranololul* rămîne singurul din această clasă de medicamente care este folosit în aceste scop.

Are bune efecte antihipertensive, capabil să reducă tensiunea arterială la 90% din pacienți. Mecanismul de acțiune nu e clarificat, dar se crede că realizează o blocadă beta adrenergică exercitată pe aparatul juxtaglomerular și inhibă activitatea centrului vasomotor din sistemul nervos central. Studiile

clinice efectuate sugerează că răspunsul hipotensiv a fost pozitiv, corelat cu surprimarea activității sistemului renină-angiotensină și că numai pacienții cu nivele normale sau înalte ale activității reninei plasmatice pot să răspundă la blocada beta adrenergică. Se absoarbe complet din tractul gastrointestinal, efectul antihipertensiv putînd fi obținut în două zile. În ficat e transformat în metaboliți activi și inactivi după capacitatea hepatică individuală. Alte efecte ale propranolulului sînt cele asupra sistemului cardiovascular și pulmonar. Este contraindicat la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, la care

Drogurile antihipertensive

	Doza de început		Timpul începerii acțiunii	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral
Reserpina	0,02 mg/kg/zi (< 25 kg) 0,25—0,5 mg/zi (în 1—2 doze pe zi) (> 25 kg)	0,02mg/kg/doza IM(< 25 kg) 0,5—1 mg (doză totală) (> 25 kg)	zile (depinde de de doză)	IV= 1 oră IM: 2 ore
Hidralazina	0,75 mg/kg/zi în 4—6 doze. Doza totală zilnică poate fi crescută la fiecare 12—24 ore.	0,15 mg/kg/doză IV sau IM (nu se depășește 20 mg)	30—60 minute	IV; poate fi imediat imediat IM; 15—20 minute
Metildopa	10 mg/kg/zi în 3—4 doze	5—10 mg/kg I.V.	6—12 ore	IV: 3—6 ore
Guanetidină	0,2 mg/kg/zi (doză unică)	—	Depinde de doză (ore — — 2 zile)	—
Diazoxid	—	3—5 mg/kg i.v.:	—	i.v.: 1—2 minute

menținerea reflexului simpatic este necesar efectului cronotrop și inotrop; bradicardia constituie o contraindicație ca și astmul bronșic.

Doza de început este de 1 mg/kg corp și pe zi, se crește progresiv pînă la doza minimă zilnică eficace de 160 mg (adică pînă la un maximum de 10 mg/kg/24 ore).

Au fost raportate la copil doze de 16 mg/kg și pe zi cu nivele sanguine de 700 mg/ml fără efecte nedorite notabile. Ajustarea ulterioară a dozei se face după toleranța pacientului la drog (tabelul 3.67).

(J.M.H. Loggie)

Tabelul 3.67

Timpul efectului maximal		Durata acțiunii		Efecte secundare
Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	
≈7—14 zile	4—6 ore	poate persista ≈2 săptămîni	IV; 6—8 ore IM; 10—12 ore	Înfundarea nasului, bradicardie, somnolență, iritabilitate, depresie, roșeața tegumentelor (administrare parenterală) Mai rar: fenomene similare cu Parkinson, tremurături, coșmaruri.
1—2 ore	10—80 minute	1—6 ore	1—6 ore	Tahicardie, cefalee, grețuri, vărsături, lupus eritematos; Mai rar: tulburări psihice, neuropatie periferică
6—8 ore	8 ore	8—12 ore	10—16 ore	Somnolență, iritabilitate, labilitate emoțională, hipotensiune posturală, diaree, bradicardie, test Coombs direct (pozitiv) Mai rar: semne extrapiramidale, febră, teste hepatice anormale, limbă neagră, ginecomastie cu și fără lactație, anemie hemolitică.
Efect terapeutic complet 2—7 zile.	—	Efectul complet poate persista 3—4 zile. Revenirea P. A. la nivelul dinaintea tratam. 1—3 săpt.	—	Hipotensiune posturală, sincopă post-exercițiu, diaree, uree sanguină crescută.
—	—	—	Variabilă. (6—24 ore)	Arsuri la locul injecției, dureri abdominale și toracice, vărsături, creștere ponderală cu sau fără edeme, hiperuricemie, hiperglicemie.

Alfa-methyldopa interferează cu producția normală de adrenalină prin competiție cu dopa în calea metabolică neurală (sub influența drogului se formează un fals neurotransmițător și anume, în locul noradrenalinei — alfa-metilnoradrenalina).

Acțiunea hipotensivă e determinată de influența asupra rezistenței arteriolare (care e scăzută) și de acțiunea pe centrul vasomotor central. Absorbția diferă de la pacient la pacient (9—57% din cantitatea administrată) și în calea metabolică intră numai 10% din cea absorbită, restul eliminîndu-se renal sub formă conjugată. Doza de început este de 10 mg/kg/zi, crescîndu-se progresiv pînă la 40 mg/kg/zi (după unii chiar 65 mg/kg/zi) dacă este necesar. Efectul hipotensiv e prelungit, pentru care doza se crește la 3—5 zile. Se administrează și intravenos în crizele de hipertensiune.

Ca reacții adverse se notează: oboseală, sedare excesivă pînă la letargie la începutul tratamentului; pozitivarea testului Coombs direct în 20% din cazuri și care rar se asociază cu hemoliză; hipotensiune ortostatică.

Guanethidina determină o acțiune locală de blocare a transmiterii neurosimpatice. Se folosește numai în formele severe care nu răspund la alte droguri.

Doza per oral: 0,2 mg/kg/zi (în doză unică).

Nu există forme pentru administrarea parenterală.

Rezerpina este mult folosită în hipertensiunea copilului, acționînd prin reducerea norepinefrinei din terminațiile nervoase, determinînd o depletie a depozitelor de catecolamine periferice și din sistemul nervos. Nu produce hipotensiune ortostatică.

Pe cale orală, se dă la copii mai mari de 3 luni, în doze de 0,125—0,250 mg/zi. La copiii mai mari, se poate ajunge la doze de pînă la 1 mg/zi.

Se poate administra și parenteral (vezi dozele în tabel).

Ca efecte adverse: somnolență, congestie nazală, creșterea secreției gastrointestinale, depresiune psihică.

Clonidina cel mai nou agent care acționează pe receptorii alfa-adrenergici periferici, cu puternic efect hipotensor. Acțiunea sa periferică e slab alfa-agonistă, dar acțiunea sa primară se exercită pe receptorii localizați în centrul vasomotor central într-o manieră similară celei din methyldopa. Efectul e maxim cînd se asociază cu un diuretic.

Doza uzuală: 0,4—1,2 mg/zi (efect maximal la doza de 2,4 mg/zi).

Agenți vasodilatatori. Acționează direct pe musculatura netedă vasculară reducînd tensiunea peretelui vascular și rezistența vasculară.

Hydralazina este un agent hipotensiv folosit în tratamentul de durată. Este bine absorbită din tractul gastrointestinal și eliminată prin acetilare hepatică. Capacitatea de acetilare hepatică este genetic determinată, există indivizi ce acetilează lent și indivizi ce acetilează rapid drogul. Administrarea intravenoasă este adesea eficace în reducerea tensiunii arteriale la pacienții refractari la doze similare administrate *per os*. Efecte adverse: cefalee, tahicardie, palpitații și creșterea debitului cardiac, secundare creșterii activității simpatice. Asocierea cu beta-blocanți adrenergici previne reacțiile susmenționate și permite folosirea largă a hydralazinei. Drogul poate induce o formă de hipersensibilitate ce seamănă cu lupusul eritematos sistemic. Simptomele apar mai frecvent la cei ce au un defect congenital hepatic, ce constă în acetilarea lentă a drogului, ceea ce duce la nivele sanguine înalte.

Simptomele dispar cînd administrarea drogului e oprită. Cu doza maximă de 200 mg/zi se consideră că se poate evita apariția lupusului.

Un alt efect secundar al terapiei vasodilatatorii (inclusiv al hidralazinei) este retenția de apă și sare (datorată probabil redistribuției fluxului renal și, consecutiv, absorbției crescute în tubul proximal).

Acest efect poate fi neutralizat prin administrarea concomitentă a unui diuretic.

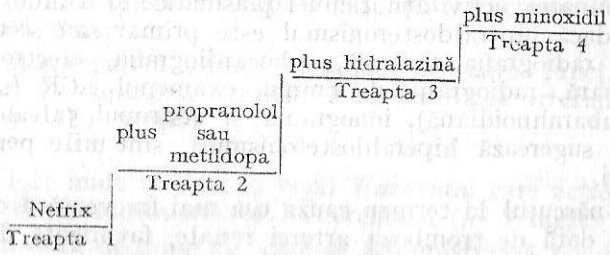
Dozele de hidralazină: — *per oral* 0,75 mg/kg/zi; după care doza se poate crește la fiecare 12—24 ore (fără a se depăși la copil doza maximă de 200 mg/zi; — *parenteral* (intravenos sau intramuscular) — 0,15 mg/kg/doză (nu se va depăși doza de 20 mg pe această cale).

Minoxidilul, un nou agent vasodilatator, care este folosit în formele severe de hipertensiune arterială ce nu răspunde la tratamentul obișnuit. Mecanismul de acțiune e similar cu cel al hydralazinei dar efectul antihipertensiv e mai puternic.

La copil se începe cu doza de 0,1—0,2 mg/kg/zi (maximum 5 mg pe 24 ore) administrat în două prize. Are aceleași efecte adverse ca hydralizina ce pot fi însă neutralizate de administrarea concomitentă de propranolol și diuretice. Induce hipertricoza după o lună de la începerea tratamentului (mecanism necunoscut), care dispare după oprirea tratamentului.

Prazosinul este un agent vasodilatator nou care are efecte directe pe musculatura netedă vasculară și în plus efecte de agent blocant alfaadrenergic. Are efect prelungit, ceea ce permite administrarea a 2 doze pe zi. Efectul său e crescut prin combinație cu diuretice și agenți beta-blocanți. Efecte secundare: hipotensiune ortostatică. Întrucît eficacitatea sa nu e superioară celorlalți agenți antihipertensivi, nu există motive suficiente pentru utilizarea sa.

Tratamentul secvențial al HTA la copil (A. R. Sinaiko, B. L. Mirkin). Medicația hipertensivă se administrează permanent. Se începe terapia cu un drog, care se crește ca doză pînă se obține scăderea HTA sau apar efecte secundare. Se adaugă un al doilea drog la cel precedent, cînd răspunsul antihipertensiv satisfăcător nu a fost obținut cu doze maxime din primul medicament. Terapia diuretică se continuă la toate nivelele. În cazurile ce necesită terapie cu mai multe droguri, se scot treptat drogurile precedente (ce s-au dovedit ineficace), de îndată ce s-a obținut controlul HTA.



Treapta 1: Diuretic thiazidic. Pacienții cu un *clearence* redus al creatininei pot necesita întrebuințarea unui diuretic mai puternic (ex. furosemidul). În acest caz, se scot celelalte diuretice.

Treapta 2. Dacă nu se obține controlul HTA după un tratament adecvat cu diuretice (6 săptămîni—3 luni) se adaugă propranolol sau metildopa. Primul drog e mai utilizat (are efecte secundare mai puține). Nu există suficientă experiență cu clonidina în pediatrie și reserpina a fost abandonată pentru tratamentul *cronic* al HTA în pediatrie, din cauza efectelor secundare.

Treapta 3. Se adaugă hidralazina. Cînd se administrează hidralazină fără propranolol poate apărea o tahicardie reflexă pînă la 200 bătăi/minut.

Treapta 4. Se adaugă minoxidilul. În acest caz, se scoate din terapie hidralazina.

3.16.4. URGENȚELE DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ LA COPIL (crizele de hipertensiune)

Pot apărea la orice vîrstă și constituie o complicație a unei hipertensiuni necontrolate sau o boală acută în care creșterea tensiunii este marcată și asociază modificări ale fundului de ochi (hemoragie, exsudat, edem). La copil modificările retiniene severe sînt rare, însă encefalopatia hipertensivă este frecventă (însoțită de cefalee, semne oftalmologice, convulsii). Cînd presiunea arterială atinge nivelul critic, se produc leziuni necrotice în peretele arterial; nu se cunoaște cu precizie de ce copiii sînt înclinați să facă encefalopatie hipertensivă și nu hipertensiune malignă; se pare că datorită absenței aterosclerozei (tabelul 3.68).

În ceea ce privește encefalopatia, există două teorii care caută să explice modificările cerebrale secundare hipertensiunii severe. Prima, după care arterele cerebrale nu suferă vasoconstricție puternică ci dilatație, prin mecanism de autocontrol declanșat de creșterea bruscă a presiunii arteriale; creșterea presiunii capilare forțează lichidul din țesutul cerebral să traverseze peretele și să determine edemul cerebral. A doua teorie, după care arterele cerebrale prezintă spasme focale cu modificări ischemice locale. Vasodilatația pasivă și vasoconstricția intensă pot coexista.

Pacientul cu hipertensiune severă poate prezenta: cefalee, tulburări de vedere (amauroză), vărsături sau convulsii. Examenul fizic poate releva semne de insuficiență cardiacă, paralizie facială și examenul fundului de ochi arată severitatea și cronicitatea hipertensiunii arteriale.

Explorarea funcției renale, cardiace, urografia intravenoasă, arteriografia, determinarea activității reninei plasmatice și a aldosteronului plasmatic arată dacă hiperaldosteronismul este primar sau secundar, electrocardiograma, radiografia toracică, echocardiografia, electroencefalograma, puncția lombară, radiografia de craniu, examenul LCR (sînge în caz de hemoragie subarahnoidiană), ionograma și Astrupul (alcaloza metabolică hipokalemică sugerează hiperaldosteronismul), sînt utile pentru elucidarea diagnosticului.

La nou-născutul la termen cauza cea mai frecventă a crizei de hipertensiune este dată de tromboza arterei renale, favorizată de cateterizarea prea înaltă a arterei ombilicale.

Istoricul de hipoxie neonatală, septicemie sau hipovolemie (cu hipotensiune și încetinirea circulației) trebuie să ne facă atenți asupra posibilității trombozei venei renale (hematurie, oligurie, masă abdominală palpabilă).

O altă cauză e coarctația de aortă. O cauză mai rară e hemoragia intracraniană, ce duce la hipertensiune sistemică. Cel mai frecvent semn de hipertensiune severă la nou-născut este insuficiența cardiacă congestivă.

Tabelul 3.68

Clasicarea retinopatiei hipertensive și aterosclerotice (Keith, Wagener, Berker)

	Hipertensiune					Ateroscleroză
	Micșorarea raportului vascular arterio venos (*)	Spasm focal (**) arteriolar	Hemoragie	Exsudat	Edem papilar	Reflex la lumină
Normal	3/4	1/1	0	0	0	linie galbenă fină, coloană roșie de sînge
Grad 1	1/2	1/1	0	0	0	linie galbenă mai lată, coloană roșie de sînge
Grad 2	1/3	2/3	0	0	0	linie galbenă lată, coloana de sînge nu e vizibilă
Grad 3	1/4	1/3	+	+	0	linie albă lată, coloana de sînge nu e vizibilă
Grad 4	corzi fibroase fine	obliterare a fluxului distal	+	+	+	corzi fibrinoase, coloana de sînge nu e vizibilă

(*) Raportul între diametrele arteriolei/venei
(**) Raportul diametrelor regiunii spastice/arteriola proximală

La sugar și copil, cauzele sînt multiple: renale (glomerulonefrita acută poststreptococică, nefrita din purpura reumatoidă, sindromul hemolitic uremic, pielonefrita cronică), boală renală vasculară, feocromocitomul, hipertensiunea esențială etc.

Înainte de începerea tratamentului se face evaluarea funcției cardiace, renale și nervoase. Se consideră urgență, cînd tensiunea arterială diastolică este mai mare de 120 mmHg.

Tratament

În prezent este mult utilizat la copil *diazoxidul* care acționează rapid ca vasodilatator, după administrarea intravenoasă (3—7 mg/kg i.v.).

Se începe cu doza de 3 mg/kg care se administrează rapid intravenos. Dacă cu această doză de diazoxid nu se obține scăderea tensiunii arteriale, se administrează o doză mai mare după 30—60 de minute (tabelul 3.69.)

Deși este înrudit cu diureticele tiazidice, diazoxidul are un efect antinatriuretic, ce duce la expansiunea LEC. Acumularea de sodiu și apă se

opun efectului său hipotensiv, încît dacă e nevoie să dăm mai multe doze de diazoxid, se va asocia un diuretic.

Administrat per oral în perioade prelungite, diazoxidul produce hiperglicemie severă și hirsutism.

Tabelul 3.69

Medicamente pentru tratamentul crizelor de hipertensiune (J. W. Balfe, C. P. Rance)

Medicament	Calea de administrare	Doza	Cînd începe efectul	Durata efectului	Alte efecte
Diazoxid	intravenos	5 mg/kg și se poate repeta la 30 minute	1–2 minute	4–24 h	rinoree, hiperglicemie, hipernatremie
Nitroprusiad de sodiu	i. venos	50 mg/l în soluție glucoză 5% (5 μg/ml) 0,01 la 0,16 ml/kg/minut	imediat	pe timpul perfuziei	risc de intoxicație cyanidică
Hydralazina	i. venos i. muscular	0,1 la 0,2 mg pe kg; se poate repeta la 4–6 h	10–30′	2–6 h	tahicardie, cefalee
Rezerpină	i. muscular	0,07 mg/kg, max. 2,5 mg; se repetă la 12–24 h	1–3 h	2–12 h	congestie nazală
Alfa-metyl-dopa	i. venos	5–10 mg/kg în 50 ml soluție glucoză 5% (50 mg/l ml), se repetă la 6 ore	2–6 h	6–8 h	–

Nitroprusiatul de sodiu este poate cel mai activ medicament hipotensiv. Se administrează intravenos în doze de 0,3 pînă la 1,4 μg/kg și pe minut; presiunea arterială va fi monitorizată continuu și se vor monitoriza și nivelurile sanguine de thiocianat (niveluri > 5 mg/dl thiocianat sînt toxice).

Hydralazina se dă parenteral pentru formele mai puțin severe sau ca adjuvant.

Propranololul e folosit în asociație cu un diuretic și cu hydralazina.

Hipertensiunea severă poate fi controlată cu minoxidil sau guanethidină. În glomerulonefrita acută se folosește rezerpina intramuscular cu supliment oral de hydralazină dacă e necesar sau diazoxid în formele severe; diureza poate fi indusă cu furosemid. Criza de hipertensiune din feocromocitom se tratează cu agenți blocanți alfa-adrenergici ca phentolamina (Regitina) intravenos 1–2 mg sau phenoxybenzamină care se preferă din cauza acțiunii prelungite (tratamentul de fond este chirurgical).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BLUMENTHAL S., EPPS R. P. — Report of the task force on blood pressure control in children. Pediatrics, 59; 797, 1–977.
2. BALFE J. W., RANCE C. P. — Recognition and management of hypertensive crises in childhood. The Ped. Clin. of North Am., 25; 1, 1978.
3. DAVIS A., MC ENERY P. T. — Nonpharmacologic interventions in hypertension. The Ped. Clin. of North Am., 25; 1, 1978.
4. DURANT D., JONES D. — Neonatal renal arterial embolism syndrom. J. Pediat. 89; 978, 1976.
5. KILCOYNE M. — Natural History of hypertension in adolescence. The Ped. Clin of North Am.; 25; 1, 1978.
6. LONDE S. — Causes of Hypertension in the young. The Ped. Clin of North Am. 25; 55, 1978.
7. MARIA J. NEW, LEONORE S. LEVINE — Adrenocortical Hypertension. The Ped. Clin of North Am. 25; 1, 1978.
8. MOSS A. J. — Indirect methods of blood pressure measurement. Symposium on Hypertension in childhood and adolescence. The Ped. Clin of North Am.; 25; 1, 1978.
9. MOSS A. J. — Heart Disease in infants, children and adolescents 2-end Ed., Baltimore, 1977.
10. NELSON W. E. — Text Book of Pediatrics. Ed. W. B. Saunder Comp., 1979, p. 1353.
11. RUSESCU A. — Pediatria. Ed. Did. și Pedag., București, 1965, p. 370–371.
12. WOORS W. A., WEBER S. L. — Epidemiology of essential Hypertension. The P.ed. Clin of North Am. 25; 1, 1978.

3.17. Determinări cardiace în boli și sindroame diverse

MIRCEA MAIORESCU, CONSTANȚA IACOB

3.17.1. LUPUSUL ERITEMATOS DISEMINAT (LED)

Manifestările cardiovasculare în LED apar la aproximativ 40% din cazuri. Mai frecvent întîlnite sînt pericardita și revărsatul pericardic (Vezi 3.7.1.6., pag. 828). Miocardita, tulburările de ritm și insuficiența cardiacă sînt mai rar observate.

Anatomie patologică. *Macroscopic* se constată aspectul de endocardită verucoasă pe ambele fețe ale valvelor, cu interesarea cordajelor tendinoase. Pericardita este fibrinoasă, focală sau difuză. *Microscopic* se remarcă infiltrat mononuclear interstițial focal asociat cu focare de necroză.

Tabloul clinic. Semnul cel mai des întîlnit este frecătura pericardică ca expresie a unei pericardite trecătoare. Frecvent se auscultă un suflu sistolic de insuficiență mitrală, cu sau fără legătură cu endocardita Libman-Sacks.

ECG înregistrează modificări nespecifice ale segmentului S-T, aritmii și semnele pericardice: inversarea undei T și supradenivelarea segmentului S-T.

În lichidul pericardic se găsesc celule L.E. Complementul seric este scăzut.

Tratamentul cu corticoizi influențează favorabil evoluția cardiopatiei fără să producă o reversibilitate completă.

3.17.2. PERIARTERITA NODOASĂ (PN)

Afecțiune rar întîlnită la copil, cuprinde manifestări cardiovasculare semnificative: arterită coronară, infarct miocardic, pericardită acută, hipertrofie cardiacă, izolată sau asociată cu alte manifestări.

Patogenie, leziunile ar fi produse prin depozitarea complexelor imune la bifurcația arterelor medii și mici, cu efecte degenerative și exsudație în peretele arterial.

Clinic, participarea cardiovasculară se manifestă prin hipertensiune arterială, tahicardie, insuficiență coronară. Rareori se constată suflu sistolic de localizare mitrală.

ECG descoperă anomalii nespecifice ale undei T.

3.17.3. ARTRITA REUMATOIDĂ JUVENILĂ

Participarea cardiacă era considerată (întîlnită) la aproximativ 10% din bolnavi înainte de folosirea echografiei pe loturi statistice. Pericardita este determinarea cea mai frecvent întîlnită. La examenul anatomopatologic aproximativ 45% din copiii care au avut manifestări cardiace prezintă elemente de pericardită: fibroză adezivă, densă, nespecifică. Pericardita constrictivă este considerată o complicație. Miocardita este rară. Excepțional s-au descris leziuni valvulare (insuficiența mitrală și aortică), care au stat la baza insuficienței cardiace.

Manifestări clinice. Pericardita survine mai frecvent la pacienții cu VSH crescută, leucocitoză, febră, adenopatii periferice, *rash* și la cei cu manifestări pulmonare și pleurale. În general se manifestă după apariția cardiopatiei dar este posibil să o și precedă. Durerea sub formă de junghi situat pe fața anterioară a toracelui este urmată de frecături pericardice cu durată variabilă, de zile sau săptămîni (1—15 săptămini). Miocardita este luată în discuție în unele cazuri cînd persistă cardiomegalia, fără revărsat lichidian, cînd există modificări ECG caracteristice și cînd se constată ritm de galop asociat cu semne de insuficiență cardiacă.

ECG arată modificări semnificative la 20% din pacienți sub forma alterării segmentului S-T și în special a undei T.

Echografia a crescut rata de depistare a pericarditei.

Tratamentul cardiopatiei coincide cu cel al artritei cronice juvenile. Corticoizii dau efecte favorabile prin reducerea proceselor inflamatorii. Posibilitatea complicațiilor și a efectelor adverse indică recomandarea cu discernămînt a corticoterapiei.

3.17.4. MANIFESTĂRI CARDIACE ÎN BOLI ENDOCRINE

3.17.4.1. BOLILE TIROIDEI

Hormonii tiroidieni acționează asupra aparatului cardiovascular în stările patologice cu deficit sau exces hormonal. Mecanismul de acțiune a hormonilor tiroidieni asupra cordului este incomplet cunoscut.

Sînt luate în discuție următoarele efecte: a) creșterea debitului cardiac prin creșterea utilizării O_2 și a metabolismului; b) hormonii tiroidieni au o acțiune directă asupra sintezei mitocondriale de legături fosfat macroergice; c) inducerea sintezei de macromolecule (în special de proteine) în mitocondrie, stimulînd hipertrofia miocardului; d) modificarea activității adenilciclazei miocardice; e) creșterea sensibilității fibrei miocardice la catecolamine.

1. *Hipertiroidismul.* Este rar întîlnit la nou-născut și copilul mic. Incidența crește brusc la adolescență.

a) *Hipertiroidismul neonatal,* descris în 1910, se întîlnește cu o incidență de 1/70 mame hipertiroidiene. Participarea cardiovasculară se manifestă anatomopatologic prin ușoară îngroșare a endocardului, hipertrofie moderată și ușoară fibroză a miocardului (vezi 2.11.8.1. pag. 348).

Tabloul clinic cuprinde: tahicardie, dispnee cu tahipnee, puls amplu, săltăreț, cardiomegalie, suflu sistolic scurt, rugos, fără fremisment. Frecvent se produce insuficiența cardiacă congestivă. Uneori se notează tahicardie atrială paroxistică.

ECG inregistrează o undă P înaltă și ascuțită în derivația a II-a standard și în derivațiile precordiale. Aceasta se datorește creșterii umplerii atriale prin cord hiperactiv cînd există o relativă creștere a rezistenței pulmonare în perioada de nou-născut.

— S-au descris aritmii ca: tahicardie supraventriculară, ritm nodal, bloc complet.

— Hipertrofie ventriculară dreaptă sau biventriculară, confirmate și pe radiografia cardiopulmonară.

Examenul de laborator — atestă diagnosticul prin creșterea valorilor T_4, RT_3U *(representing thyroid binding capacity)* și LATS *(Long acting thyroid stimulator).*

După vîrsta de 1 lună aceste substanțe se normalizează, paralel cu ameliorarea clinică.

Tratamentul preventiv se referă la: a) menținerea stării de eutiroidie pe cît posibil la mame (tratament cu propilthiouracil sau propranolol); b) măsurarea nivelului LATS în săptămîna a 30-a —34-a de gestație. O valoare peste 300% anticipează tireotoxicoza neonatală

Tratamentul curativ cuprinde: a) *digitalizarea* în cazul insuficienței cardiace; ca posibilitate de medicație antitiroidiană: b) iod (lugol); c) *propilthiouracil* (6—7 mg/kg/zi în doze egale); d) *methimazol* — cu efecte considerabile; e) *propranolol,* cu efecte rapide și de scurtă durată.

Se consideră ca medicație de elecție, în formele severe, carbimazolul 2 mg/kg/zi.

b) *Hipertiroidismul juvenil.* Componenta cardiovasculară se exprimă prin tahicardie persistentă, hipertensiune sistolică cu diferențială mare, puls amplu, cardiomegalie. Adesea se percepe un suflu în spațiul II—III intercostal pe marginea stîngă a sternului, produs prin creșterea vitezei fluxului prin valvula pulmonară.

ECG arată hipertrofie ventriculară și atrială stîngă, undă P înaltă în derivația a II-a standard, în 25% din cazuri. Complexul QRS este uneori anormal de înalt, unda T poate fi înaltă (prin creșterea contractilității miocardului) sau joasă (în hipoxia miocardului). Uneori se citesc modificări nespecifice ale segmentului S-T sau prelungirea intervalului PR.

Radiologic se pune în evidență cardiomegalia generalizată.

Biologic, T_4 este crescut și RT_3U (capacitatea de fixare a serului) este scăzută.

Tratamentul medicamentos cu propilthiouracil, cu sau fără rezerpină sau propranolol este urmat, în caz de eșec, de ablația chirurgicală a tiroidei și de tratamentul substitutiv.

2. *Hipotiroidismul.* Sistemul cardio-vascular este mai puțin sever afectat la copil decît la adultul cu hipotiroidism.

Hipotiroidismul congenital (cretinismul). Se poate întîlni sub 2 forme: hipotiroidismul embrionic determinat de absența congenitală a glandei tiroide (cretinism atirotic) și defectul de hormonogeneză manifestat ca: formă endemică, formă familială sau formă asociată cu medicația antitiroidiană prenatală.

Participarea cardiacă este luată în discuție cînd se constată la examenul clinic simptome ca: suflu cardiac, paloare, hepatomegalie, edeme. Rareori se întîlnește cardiomegalie cu insuficiență cardiacă, și pericardită cu lichid.

ECG — arată un traseu cu modificări nespecifice, reducerea amplitudinii QRS, turtirea sau inversarea undei T, rareori subdenivelarea segmentului S-T și ocazional prelungirea intervalului PR sau QT. Un semn adițional este aspectul dom al undei T cu absența segmentului S-T, semn care se reduce sub tratament.

Echocardiografia are avantajul depistării pericarditei cu lichid la copiii mai mari.

Tratamentul cardiopatiei coincide cu tratamentul hipotiroidiei: triiodotironină 50 μg/m² suprafață corp/zi asociat cu tiroidă uscată 120—150 mg/m² și cu T_3. Înaintea fiecărei doze de T_3 este necesară investigarea pulsului și ECG cel puțin o dată pe zi (posibilitatea aritmiilor).

Digitala este prost tolerată de hipotiroidieni dar este rareori necesară la copil.

3.17.4.2. ACROMEGALIA

• *Acromegalia.* Boala se caracterizează prin mărirea progresivă a capului, extremităților distale și toracelui, datorate hipersecreției hormonului de creștere din lobul anterior hipofizar. Poate fi evidentă la adolescent. Semnele cardiace se dezvoltă de obicei la adult: cardiomegalie progresivă, dilatarea și alungirea aortei toracice, modificări arteriosclerotice cu boală coronariană prematură. Pe acest fond apar aritmii cardiace și defecte de conducere intracardiacă. Uneori se dezvoltă o hipertensiune sistemică. Nu s-a găsit o corelație între severitatea semnelor cardiace și concentrația plasmatică a hormonului de creștere, dar reducerea acestuia este urmată de ameliorarea dramatică a modificărilor cardiace.

3.17.4.3. BOLI ALE GLANDELOR SUPRARENALE

• *Hipoadrenalismul (boala Addison).* Insuficiența medulosuprarenală cronică survine rar la copil. Debutul este insidios, cu modificări cutanate (pigmentarea pielii). Se poate asocia un grad de hipotensiune arterială sistemică. La copil silueta cardiacă este normală. În criza acută de insuficiență adrenocorticală se notează șoc, stupoare sau comă, hipotensiune severă. Unele modificări electrolitice (hipokalemie, hipercalcemie) sînt reflectate pe traseul ECG. În timpul tratamentului, supradozarea sării și mineralocorticoizilor poate antrena edeme, hipertensiune, insuficiență cardiacă și moarte.

• *Sindromul Cushing.* Afecțiune determinată de o creștere persistentă a secreției de cortizol de către cortexul suprarenal. Aspectul clinic este dominat de obezitate, virilizare și — în lipsa tratamentului — oprirea

creșterii, hipotonie musculară progresivă, debilitate. Hipertensiunea arterială poate determina semne cardiace, pînă la insuficiență.

• *Hiperaldosteronismul (sindromul Conn).* Boala se datorează unei secreții excesive de aldosteron în cadrul unei hiperplazii suprarenale bilaterale. Hipertensiunea malignă se asociază dezechilibrului electrolitic (hipokalemie, hipernatremie) și acidobazic (alcaloză metabolică). În evoluție apar complicații coronariene la adulții tineri.

3.174.4. DIABETUL ZAHARAT

Boală metabolică cronică, obișnuit ereditară cauzată de deficitul de insulină, caracterizată prin reducerea utilizării hidrocarbonatelor și intensificarea metabolizării proteinelor și lipidelor. La copil, insuficiența celulelor beta fiind completă trebuie avute în vedere complicațiile vasculare la vîrsta de adult tînăr (microangiopatie diabetică, retinopatia, glomeruloscleroza) — (vezi 2.11.8.2., pag. 387).

3.17.5. MANIFESTĂRI CARDIACE ÎN BOLI DE NUTRIȚIE

3.17.5.1. MALNUTRIȚIA PROTEIN-CALORICĂ SEVERĂ (MPC)

Starea circulatorie a bolnavului cu MPC severă *(marasm* și *kwashiorkor)* este condiționată de depleția hidroelectrolitică. Debitul cardiac este scăzut, pulsul este slab și rapid. Cînd pierderile hidroelectrolitice sînt importante se instalează șocul și insuficiența cardiacă. Aceste fenomene sînt mai frecvent observate în MPC de tip *kwashiorkor.*

În *marasm* cordul are pereți subțiri este flasc și palid. Poate fi mic sau dilatat după tratament. Histologic se notează subțierea și atrofia fibrelor musculare, uneori cu edem interstițial și/sau vacuolizarea fibrelor miocardice.

În *kwashiorkor* se constată hipotensiune, puls periferic slab, datorită tulburărilor digestive asociate frecvent.

ECG arată uneori scurtarea segmentului PR, complexul QRS este mic (excepțional), unda T este de amplitudine mică sau inversată în derivațiile precordiale. Nesuplimentarea adecvată de K^+ și Mg^{++} conduce la deteriorarea traseului electric. Aceste defecte electrolitice explică și sensibilitatea crescută a miocardului la doze moderate de digitală.

3.17.5.2. OBEZITATEA

În obezitatea simplă există un debit cardiac crescut, pe baza relației existente, pe de o parte între greutatea corporală și debitul cardiac și pe de altă parte între debitul cardiac și volumul sanguin total. Volumul sanguin pulmonar crește proporțional cu volumul sanguin total avînd drept consecințe ventilatorii: reducerea complianței pulmonare, creșterea travaliului respirator, paralel cu reducerea eficienței mușchilor respiratori. Rezistența la fluxul aerului este normală. În evoluție se produce închiderea unor unități pulmonare periferice cu apariția *shunt*-urilor și hipoxie arterială sistemică ce conduc la insuficiență respiratorie cronică.

În obezitatea severă se poate asocia sindromul Pickwick cu insuficiență cardiorespiratorie. Bolnavul este obez, somnolent și cianotic, prezintă tahicardie, dilatație cardiacă cu semne de insuficiență funcțională tricuspidiană, hepatomegalie și edeme periferice.

3.17.6. MANIFESTĂRI CARDIACE ÎN BOLI DE METABOLISM *)

A. *Glicogenoze cardiace.* Printre cele 8 grupe de anomalii ereditare ale metabolismului glicogenului, caracterizate prin depuneri anormale ale acestui polizaharid, se cunosc două forme care afectează cordul (vezi 3.6.6.1. și vol. 3, pag. 704—707).

B. *Mucopolizaharidoze. Tipurile I, II, III și IV* se asociază cu boli cardiace.

Tipul I—II (Sindromul Hurler) și tipul II (Sindromul Hunter) determină tipuri de cardiopatii asemănătoare (vezi 3.6.6.2).

Sindroamele Scheie (MPZ I S) și Morquio (MPZ IV). Deși cu aspecte clinice diferite se însoțesc cu insuficiență aortică. Modificările histopatologice sînt prezumtiv similare cu cele din sindroamele Hurler și Hunter.

• *Alte boli de tezaurizare.* S-au descris leziuni cardiace în mucolipidoze (gangliozidoza GM_1, mucolipidoza tip I, II, III, fucozidoza și manozidoza). În sfingolipidoze s-au descris depuneri anormale în miocard. În boala Fabry acumularea de ceramide în arterele mici poate provoca determinări miocardice și insuficiență cardiacă. În boala Sandhoff (deficit de hexozamină), manifestările clinice și anatomice sînt similare cu cele din fibroelastoză (vezi 3.6.6.3).

C) *Hiperlipoproteinemia familială tip II.* În forma homozigotă concentrația plasmatică a colesterolului depășește 500 mg/100 ml și trigliceridele au valori cuprinse între 50—500 mg/100 ml. Xantoamele pot apare înaintea vîrstei de 10 ani, boala vasculară înainte de 20 ani, angina pectorală la vîrsta tînără. Moartea subită poate fi produsă de infarctul miocardic încă din perioada copilăriei.

D) *Alcaptonuria.* Prin absența oxidazei acidului hemogentizinic se produce o acumulare a metabolitului (acidul homogentizic) sub forma unui pigment de culoare roșie (ocronoza).

Incidența determinării cardiovasculare este crescută și cuprinde: valvulită mitrală și aortică, anevrism aortic, arterioscleroză generalizată, calcificarea vaselor cardiace, infract miocardic.

E) *Hemocromatoza primară.* Boală genetică metabolică produsă de acumularea de hemosiderină, ca urmare a creșterii absorbției intestinale a fierului, se manifestă clinic, printre altele, și cu semne cardiace, după o acumulare de 20—60 g fier (dispnee, tahicardie ventriculară și paroxistică atrială). Insuficiența cardiacă apare ca manifestare finală care produce decesul în 1/3 din cazuri.

F) *Progeria.* Manifestările cardiovasculare apar către vîrsta de 5—6 ani, constînd din cardiomegalie, hipertensiune sistemică sistolică, hipercolesterolemie cu ateroscleroză, într-un context somato-dismorfic ce include: nas încovoiat, obraji mici, alopecie, întîrziere în creștere, modificări sclerodermice, contracturi musculare. Ateroscleroza este prematură și severă. Decesul prin infarct miocardic sau accident cerebral vascular se produce către vîrsta de 14 ani.

*) Vezi vol. 3—Boli de metabolism

3.17.7. MANIFESTĂRI CARDIACE ÎN BOLI DEGENERATIVE MUSCULARE, MUSCULO-SCHELETICE, BOLI ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

3.17.7.1. ATAXIA FRIEDREICH

La demielinizarea progresivă a tractului spinocerebelos, cortico-spinal și a cornului posterior medular se asociază de regulă determinarea cardiacă. Hipertrofia ventriculară și atrială (predominant stîngă) se însoțește cu fibroză interstițială difuză, degenerescență grăsoasă a miocardului, infiltrat inflamator, depuneri ateromatoase în arterele coronare și tromboze murale. Substratul metabolic al acestor leziuni nu este identificat. Se atribuie modificărilor SNC fiind mediate de sistemul nervos simpatic.

Clinic, activitatea cardiacă se reduce progresiv, apare disritmia și în final insuficiența cardiacă.

ECG înregistrează frecvent modificări ale undei T, tulburări de ritm, QRS subvoltat, anomalii de undă P (vezi 3.6.7.3. și vol. 3, pag. 753).

3.17.7.2. DISTROFII MUSCULARE

Participarea cardiacă în distrofia musculară progresivă a fost descrisă de Rinecker în 1859 și este mai semnificativă în:

• *Distrofia musculară progresivă Duchenne.* În tipul X-linkat modificările cardiace constau în hipertrofia fibrelor miocardice, infiltrație interstițială cu țesut grăsos și țesut conjunctiv, degenerări musculare, modificări sarcolemice. Aceste modificări, sînt mai atenuate decît în mușchii scheletici și interesează atriile, ventriculii și mușchii papilari.

Manifestările clinice sînt în general reduse. Se notează apariția unui al 3-lea sau al 4-lea zgomot (miocardită), suflu sistolic (insuficiență mitrală), cardiomegalie și insuficiență cardiacă în evoluție.

ECG este modificată la 90% din pacienți. Modificările traseului sînt precoce și frecvent singurele semne de atingere cardiacă: complexe QRS cu undă R înaltă în V_1 și undă Q adîncă în V_6, interpretate ca persistența genetică a traseului neonatal; modificări ale undei T și segmentului S-T.

Echocardiografia arată reducerea vitezei endocardice sistolice maximale și a vitezei endocardice diastolice maximale, sugerînd anomalii ale contracției și relaxării musculare.

În tipul autosomal recesiv, care afectează și femeile, se notează absența anomaliilor complexului QRS.

• În *distrofia musculară Limb Girdle (Erb), distrofia centură-membre cu hipertrofie* și *distrofia musculară facio-scapulo-humerală (Landouzi-Dejerine)*

opun efectului său hipotensiv, încît dacă e nevoie să dăm mai multe doze de diazoxid, se va asocia un diuretic.

Administrat per oral în perioade prelungite, diazoxidul produce hiperglicemie severă și hirsutism.

Tabelul 3.69

Medicamente pentru tratamentul crizelor de hipertensiune (J. W. Balfe, C. P. Rance)

Medicament	Calea de administrare.	Doza	Cînd începe efectul	Durata efectului	Alte efecte
Diazoxid	intravenos	5 mg/kg și se poate repeta la 30 minute	1—2 minute	4—24 h	rinoree, hiperglicemie, hipernatremie
Nitroprusiad de sodiu	i. venos	50 mg/l în soluție glucoză 5% (5 µg/ml) 0,01 la 0,16 ml/kg/minut	imediat	pe timpul perfuziei	risc de intoxicație cyanidică
Hydralazina	i. venos i. muscular	0,1 la 0,2 mg pe kg; se poate repeta la 4—6 h	10—30′	2—6 h	tahicardie, cefalee
Rezerpină	i. muscular	0,07 mg/kg, max. 2,5 mg; se repetă la 12—24 h	1—3 h	2—12 h	congestie nazală
Alfa-metyl-dopa	i. venos	5—10 mg/kg în 50 ml soluție glucoză 5% (50 mg/l ml), se repetă la 6 ore	2—6 h	6—8 h	—

Nitroprusiatul de sodiu este poate cel mai activ medicament hipotensiv. Se administrează intravenos în doze de 0,3 pînă la 1,4 µg/kg și pe minut; presiunea arterială va fi monitorizată continuu și se vor monitoriza și nivelurile sanguine de thiocianat (niveluri > 5 mg/dl thiocianat sînt toxice).

Hydralazina se dă parenteral pentru formele mai puțin severe sau ca adjuvant.

Propranololul e folosit în asociație cu un diuretic și cu hydralazina.

Hipertensiunea severă poate fi controlată cu minoxidil sau guanethidină. În glomerulonefrita acută se folosește rezerpina intramuscular cu supliment oral de hydralazină dacă e necesar sau diazoxid în formele severe; diureza poate fi indusă cu furosemid. Criza de hipertensiune din feocromocitom se tratează cu agenți blocanți alfa-adrenergici ca phentolamina (Regitina) intravenos 1—2 mg sau phenoxybenzamină care se preferă din cauza acțiunii prelungite (tratamentul de fond este chirurgical).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BLUMENTHAL S., EPPS R. P. — Report of the task force on blood pressure control in children. Pediatrics, 59; 797, 1—977.
2. BALFE J. W., RANCE C. P. — Recognition and management of hypertensive crises in childhood. The Ped. Clin. of North Am., 25; 1, 1978.
3. DAVIS A., MC ENERY P. T. — Nonpharmacologic interventions in hypertension. The Ped. Clin. of North Am., 25; 1, 1978.
4. DURANT D., JONES D. — Neonatal renal arterial embolism syndrom. J. Pediat. 89; 978, 1976.
5. KILCOYNE M. — Natural History of hypertension in adolescence. The Ped. Clin of North Am.; 25; 1, 1978.
6. LONDE S. — Causes of Hypertension in the young. The Ped. Clin of North Am. 25; 55, 1978.
7. MARIA J. NEW, LEONORE S. LEVINE — Adrenocortical Hypertension. The Ped. Clin of North Am. 25; 1, 1978.
8. MOSS A. J. — Indirect methods of blood pressure measurement. Symposium on Hypertension in childhood and adolescence. The Ped. Clin of North Am.; 25; 1, 1978.
9. MOSS A. J. — Heart Disease in infants, children and adolescents 2-end Ed., Baltimore, 1977.
10. NELSON W. E. — Text Book of Pediatrics. Ed. W. B. Saunder Comp., 1979, p. 1353.
11. RUSESCU A. — Pediatria. Ed. Did. și Pedag., București, 1965, p. 370—371.
12. WOORS W. A., WEBER S. L. — Epidemiology of essential Hypertension. The P.ed. Clin of North Am. 25; 1, 1978.

3.17. Determinări cardiace în boli și sindroame diverse

MIRCEA MAIORESCU, CONSTANȚA IACOB

3.17.1. LUPUSUL ERITEMATOS DISEMINAT (LED)

Manifestările cardiovasculare în LED apar la aproximativ 40% din cazuri. Mai frecvent întîlnite sînt pericardita și revărsatul pericardic (Vezi 3.7.1.6., pag. 828). Miocardita, tulburările de ritm și insuficiența cardiacă sînt mai rar observate.

Anatomie patologică. *Macroscopic* se constată aspectul de endocardită verucoasă pe ambele fețe ale valvelor, cu interesarea cordajelor tendinoase. Pericardita este fibrinoasă, focală sau difuză. *Microscopic* se remarcă infiltrat mononuclear interstițial focal asociat cu focare de necroză.

Tabloul clinic. Semnul cel mai des întîlnit este frecătura pericardică ca expresie a unei pericardite trecătoare. Frecvent se ascultă un suflu sistolic de insuficiență mitrală, cu sau fără legătură cu endocardita Libman-Sacks.

ECG înregistrează modificări nespecifice ale segmentului S-T, aritmii și semnele pericardice: inversarea undei T și supradenivelarea segmentului S-T.

În lichidul pericardic se găsesc celule L.E. Complementul seric este scăzut.

Tratamentul cu corticoizi influențează favorabil evoluția cardiopatiei fără să producă o reversibilitate completă.

3.17.2. PERIARTERITA NODOASĂ (PN)

Afecțiune rar întîlnită la copil, cuprinde manifestări cardiovasculare semnificative: arterită coronară, infarct miocardic, pericardită acută, hipertrofie cardiacă, izolată sau asociată cu alte manifestări.

Patogenie. Leziunile ar fi produse prin depozitarea complexelor imune la bifurcația arterelor medii și mici, cu efecte degenerative și exsudație în peretele arterial.

Clinic, participarea cardiovasculară se manifestă prin hipertensiune arterială, tahicardie, insuficiență coronară. Rareori se constată suflu sistolic de localizare mitrală.

ECG descoperă anomalii nespecifice ale undei T.

3.17.3. ARTRITA REUMATOIDĂ JUVENILĂ

Participarea cardiacă era considerată (întîlnită) la aproximativ 10% din bolnavi înainte de folosirea echografiei pe loturi statistice. Pericardita este determinarea cea mai frecvent întîlnită. La examenul anatomopatologic aproximativ 45% din copiii care au avut manifestări cardiace prezintă elemente de pericardită: fibroză adezivă, densă, nespecifică. Pericardita constrictivă este considerată o complicație. Miocardita este rară. Excepțional s-au descris leziuni valvulare (insuficiența mitrală și aortică), care au stat la baza insuficienței cardiace.

Manifestări clinice. Pericardita survine mai frecvent la pacienții cu VSH crescută, leucocitoză, febră, adenopatii periferice, *rash* și la cei cu manifestări pulmonare și pleurale. În general se manifestă după apariția cardiopatiei dar este posibil să o și preceadă. Durerea sub formă de junghi situat pe fața anterioară a toracelui este urmată de frecături pericardice cu durată variabilă, de zile sau săptămîni (1—15 săptămîni). Miocardita este luată în discuție în unele cazuri cînd persistă cardiomegalia, fără revărsat lichidian, cînd există modificări ECG caracteristice și cînd se constată ritm de galop asociat cu semne de insuficiență cardiacă.

ECG arată modificări semnificative la 20% din pacienți sub forma alterării segmentului S-T și în special a undei T.

Echografia a crescut rata de depistare a pericarditei.

Tratamentul cardiopatiei coincide cu cel al artritei cronice juvenile. Corticoizii dau efecte favorabile prin reducerea proceselor inflamatorii. Posibilitatea complicațiilor și a efectelor adverse indică recomandarea cu discernămînt a corticoterapiei.

3.17.4. MANIFESTĂRI CARDIACE ÎN BOLI ENDOCRINE

3.17.4.1. BOLILE TIROIDEI

Hormonii tiroidieni acționează asupra aparatului cardiovascular în stările patologice cu deficit sau exces hormonal. Mecanismul de acțiune a hormonilor tiroidieni asupra cordului este incomplet cunoscut.

Sînt luate în discuție următoarele efecte: a) creșterea debitului cardiac prin creșterea utilizării O_2 și a metabolismului; b) hormonii tiroidieni au o acțiune directă asupra sintezei mitocondriale de legături fosfat macroergice; c) inducerea sintezei de macromolecule (în special de proteine) în mitocondrie, stimulînd hipertrofia miocardului; d) modificarea activității adenilciclazei miocardice; e) creșterea sensibilității fibrei miocardice la catecolamine.

1. *Hipertiroidismul.* Este rar întîlnit la nou-născut și copilul mic. Incidența crește brusc la adolescență.

a) *Hipertiroidismul neonatal,* descris în 1910, se întîlnește cu o incidență de 1/70 mame hipertiroidiene. Participarea cardiovasculară se manifestă anatomopatologic prin ușoară îngroșare a endocardului, hipertrofie moderată și ușoară fibroză a miocardului (vezi 2.11.8.1. pag. 348).

Tabloul clinic cuprinde: tahicardie, dispnee cu tahipnee, puls amplu, săltăreț, cardiomegalie, suflu sistolic scurt, rugos, fără fremisment. Frecvent se produce insuficiența cardiacă congestivă. Uneori se notează tahicardie atrială paroxistică.

ECG înregistrează o undă P înaltă și ascuțită în derivația a II-a standard și în derivațiile precordiale. Aceasta se datorește creșterii umplerii atriale prin cord hiperactiv cînd există o relativă creștere a rezistenței pulmonare în perioada de nou-născut.

— S-au descris aritmii ca: tahicardie supraventriculară, ritm nodal, bloc complet.

— Hipertrofie ventriculară dreaptă sau biventriculară, confirmate și pe radiografia cardiopulmonară.

Examenul de laborator — atestă diagnosticul prin creșterea valorilor T_4, RT_3U *(representing thyroid binding capacity)* și LATS *(Long acting thyroid stimulator).*

După vîrsta de 1 lună aceste substanțe se normalizează, paralel cu ameliorarea clinică.

Tratamentul preventiv se referă la: a) menținerea stării de eutiroidie pe cît posibil la mame (tratament cu propilthiouracil sau propranolol); b) măsurarea nivelului LATS în săptămîna a 30-a —34-a de gestație. O valoare peste 300% anticipează tireotoxicoza neonatală.

Tratamentul curativ cuprinde: a) *digitalizarea* în cazul insuficienței cardiace; ca posibilitate de medicație antitiroidiană: b) iod (lugol); c) *propilthiouracil* (6—7 mg/kg/zi în doze egale); d) *methimazol* — cu efecte considerabile; e) *propranolol,* cu efecte rapide și de scurtă durată.

Se consideră ca medicație de elecție, în formele severe, carbimazolul 2 mg/kg/zi.

b) *Hipertiroidismul juvenil.* Componenta cardiovasculară se exprimă prin tahicardie persistentă, hipertensiune sistolică cu diferențială mare, puls amplu, cardiomegalie. Adesea se percepe un suflu în spațiul II—III intercostal pe marginea stîngă a sternului, produs prin creșterea vitezei fluxului prin valvula pulmonară.

ECG arată hipertrofie ventriculară și atrială stîngă, undă P înaltă în derivația a II-a standard, în 25% din cazuri. Complexul QRS este uneori anormal de înalt, unda T poate fi înaltă (prin creșterea contractilității miocardului) sau joasă (în hipoxia miocardului). Uneori se citesc modificări nespecifice ale segmentului S-T sau prelungirea intervalului PR.

Radiologic se pune în evidență cardiomegalia generalizată.

Biologic, T_4 este crescut și RT_3U (capacitatea de fixare a serului) este scăzută.

Tratamentul medicamentos cu propilthiouracil, cu sau fără rezerpină sau propranolol este urmat, în caz de eșec, de ablația chirurgicală a tiroidei și de tratamentul substitutiv.

2. *Hipotiroidismul.* Sistemul cardio-vascular este mai puțin sever afectat la copil decît la adultul cu hipotiroidism.

Hipotiroidismul congenital (cretinismul). Se poate întîlni sub 2 forme: hipotiroidismul embrionic determinat de absența congenitală a glandei tiroide (cretinism atirotic) și defectul de hormonogeneză manifestat ca: formă endemică, formă familială sau formă asociată cu medicația antitiroidiană prenatală.

Participarea cardiacă este luată în discuție cînd se constată la examenul clinic simptome ca: suflu cardiac, paloare, hepatomegalie, edeme. Rareori se întîlnește cardiomegalie cu insuficiență cardiacă, și pericardită cu lichid.

ECG — arată un traseu cu modificări nespecifice, reducerea amplitudinii QRS, turtirea sau inversarea undei T, rareori subdenivelarea segmentului S-T și ocazional prelungirea intervalului PR sau QT. Un semn adițional este aspectul dom al undei T cu absența segmentului S-T, semn care se reduce sub tratament.

Echocardiografia are avantajul depistării pericarditei cu lichid la copiii mai mari.

Tratamentul cardiopatiei coincide cu tratamentul hipotiroidiei: triiodotironină 50 $\mu g/m^2$ suprafață corp/zi asociat cu tiroidă uscată 120—150 mg/$/m^2$ și cu T_3. Înaintea fiecărei doze de T_3 este necesară investigarea pulsului și ECG cel puțin o dată pe zi (posibilitatea aritmiilor).

Digitala este prost tolerată de hipotiroidieni dar este rareori necesară la copil.

3.17.4.2. ACROMEGALIA

• *Acromegalia.* Boala se caracterizează prin mărirea progresivă a capului, extremităților distale și toracelui, datorate hipersecreției hormonului de creștere din lobul anterior hipofizar. Poate fi evidentă la adolescent. Semnele cardiace se dezvoltă de obicei la adult: cardiomegalie progresivă, dilatarea și alungirea aortei toracice, modificări arteriosclerotice cu boală coronariană prematură. Pe acest fond apar aritmii cardiace și defecte de conducere intracardiacă. Uneori se dezvoltă o hipertensiune sistemică. Nu s-a găsit o corelație între severitatea semnelor cardiace și concentrația plasmatică a hormonului de creștere, dar reducerea acestuia este urmată de ameliorarea dramatică a modificărilor cardiace.

3.17.4.3. BOLI ALE GLANDELOR SUPRARENALE

• *Hipoadrenalismul (boala Addison).* Insuficiența medulosuprarenală cronică survine rar la copil. Debutul este insidios, cu modificări cutanate (pigmentarea pielii). Se poate asocia un grad de hipotensiune arterială sistemică. La copil silueta cardiacă este normală. În criza acută de insuficiență adrenocorticală se notează șoc, stupoare sau comă, hipotensiune severă. Unele modificări electrolitice (hipokalemie, hipercalcemie) sînt reflectate pe traseul ECG. În timpul tratamentului, supradozarea sării și mineralocorticoizilor poate antrena edeme, hipertensiune, insuficiență cardiacă și moarte.

• *Sindromul Cushing.* Afecțiune determinată de o creștere persistentă a secreției de cortizol de către cortexul suprarenal. Aspectul clinic este dominat de obezitate, virilizare și — în lipsa tratamentului — oprirea

creșterii, hipotonie musculară progresivă, debilitate. Hipertensiunea arterială poate determina semne cardiace, pînă la insuficiență.

• *Hiperaldosteronismul (sindromul Conn).* Boala se datorează unei secreții excesive de aldosteron în cadrul unei hiperplazii suprarenale bilaterale. Hipertensiunea malignă se asociază dezechilibrului electrolitic (hipokalemie, hipernatremie) și acidobazic (alcaloză metabolică). În evoluție apar complicații coronariene la adulții tineri.

3.17.4.4. DIABETUL ZAHARAT

Boală metabolică cronică, obișnuit ereditară cauzată de deficitul de insulină, caracterizată prin reducerea utilizării hidrocarbonatelor și intensificarea metabolizării proteinelor și lipidelor. La copil, insuficiența celulelor beta fiind completă trebuie avute în vedere complicațiile vasculare la vîrsta de adult tînăr (microangiopatie diabetică, retinopatia, glomeruloscleroza) — (vezi 2.11.8.2., pag. 387).

3.17.5. MANIFESTĂRI CARDIACE ÎN BOLI DE NUTRIȚIE

3.17.5.1. MALNUTRIȚIA PROTEIN-CALORICĂ SEVERĂ (MPC)

Starea circulatorie a bolnavului cu MPC severă (*marasm* și *kwashiorkor*) este condiționată de depleția hidroelectrolitică. Debitul cardiac este scăzut, pulsul este slab și rapid. Cînd pierderile hidroelectrolitice sînt importante se instalează șocul și insuficiența cardiacă. Aceste fenomene sînt mai frecvent observate în MPC de tip *kwashiorkor*.

În *marasm* cordul are pereți subțiri este flasc și palid. Poate fi mic sau dilatat după tratament. Histologic se notează subțierea și atrofia fibrelor musculare, uneori cu edem interstițial și/sau vacuolizarea fibrelor miocardice.

În *kwashiorkor* se constată hipotensiune, puls periferic slab, datorită tulburărilor digestive asociate frecvent.

ECG arată uneori scurtarea segmentului PR, complexul QRS este mic (excepțional), unda T este de amplitudine mică sau inversată în derivațiile precordiale. Nesuplimentarea adecvată de K^+ și Mg^{++} conduce la deteriorarea traseului electric. Aceste defecte electrolitice explică și sensibilitatea crescută a miocardului la doze moderate de digitală.

3.17.5.2. OBEZITATEA

În obezitatea simplă există un debit cardiac crescut, pe baza relației existente, pe de o parte între greutatea corporală și debitul cardiac și pe de altă parte între debitul cardiac și volumul sanguin total. Volumul sanguin pulmonar crește proporțional cu volumul sanguin total avînd drept consecințe ventilatorii: reducerea complianței pulmonare, creșterea travaliului respirator, paralel cu reducerea eficienței mușchilor respiratori. Rezistența la fluxul aerului este normală. În evoluție se produce închiderea unor unități pulmonare periferice cu apariția *shunt*-urilor și hipoxie arterială sistemică ce conduc la insuficiență respiratorie cronică.

În obezitatea severă se poate asocia sindromul Pickwick cu insuficiență cardiorespiratorie. Bolnavul este obez, somnolent și cianotic, prezintă tahicardie, dilatație cardiacă cu semne de insuficiență funcțională tricuspidiană, hepatomegalie și edeme periferice.

3.17.6. MANIFESTĂRI CARDIACE ÎN BOLI DE METABOLISM *)

A. *Glicogenoze cardiace.* Printre cele 8 grupe de anomalii ereditare ale metabolismului glicogenului, caracterizate prin depuneri anormale ale acestui polizaharid, se cunosc două forme care afectează cordul (vezi 3.6.6.1. și vol. 3, pag. 704—707).

B. *Mucopolizaharidoze. Tipurile I, II, III și IV* se asociază cu boli cardiace.

Tipul I—II (Sindromul Hurler) și tipul II (Sindromul Hunter) determină tipuri de cardiopatii asemănătoare (vezi 3.6.6.2).

Sindroamele Scheie (MPZ I S) și Morquio (MPZ IV). Deși cu aspecte clinice diferite se însoțesc cu insuficiență aortică. Modificările histopatologice sînt prezumtiv similare cu cele din sindroamele Hurler și Hunter.

• *Alte boli de tezaurizare.* S-au descris leziuni cardiace în mucolipidoze (gangliozidoza GM_1, mucolipidoza tip I, II, III, fucozidoza și manozidoza). În sfingolipidoze s-au descris depuneri anormale în miocard. În boala Fabry acumularea de ceramide în arterele mici poate provoca determinări miocardice și insuficiență cardiacă. În boala Sandhoff (deficit de hexozamină), manifestările clinice și anatomice sînt similare cu cele din fibroelastoză (vezi 3.6.6.3).

C) *Hiperlipoproteinemia familială tip II.* În forma homozigotă concentrația plasmatică a colesterolului depășește 500 mg/100 ml și trigliceridele au valori cuprinse între 50—500 mg/100 ml. Xantoamele pot apare înaintea vîrstei de 10 ani, boala vasculară înainte de 20 ani, angina pectorală la vîrsta tînără. Moartea subită poate fi produsă de infarctul miocardic încă din perioada copilăriei.

D) *Alcaptonuria.* Prin absența oxidazei acidului hemogentizinic se produce o acumulare a metabolitului (acidul homogentizic) sub forma unui pigment de culoare roșie (ocronoza).

Incidența determinării cardiovasculare este crescută și cuprinde: valvulită mitrală și aortică, anevrism aortic, arterioscleroză generalizată, calcificarea vaselor cardiace, infract miocardic.

E) *Hemocromatoza primară.* Boală genetică metabolică produsă de acumularea de hemosiderină, ca urmare a creșterii absorbției intestinale a fierului, se manifestă clinic, printre altele, și cu semne cardiace, după o acumulare de 20—60 g fier (dispnee, tahicardie ventriculară și paroxistică atrială). Insuficiența cardiacă apare ca manifestare finală care produce decesul în 1/3 din cazuri.

F) *Progeria.* Manifestările cardiovasculare apar către vîrsta de 5—6 ani, constînd din cardiomegalie, hipertensiune sistemică sistolică, hipercolesterolemie cu ateroscleroză, într-un context somato-dismorfic ce include:

*) Vezi vol. 3—Boli de metabolism

nas încovoiat, obraji mici, alopecie, întîrziere în creștere, modificări sclerodermice, contracturi musculare. Ateroscleroza este prematură și severă. Decesul prin infarct miocardic sau accident cerebral vascular se produce către vîrsta de 14 ani.

3.17.7. MANIFESTĂRI CARDIACE ÎN BOLI DEGENERATIVE MUSCULARE, MUSCULO-SCHELETICE, BOLI ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

3.17.7.1. ATAXIA FRIEDREICH

La demielinizarea progresivă a tractului spinocerebelos, cortico-spinal și a cornului posterior medular se asociază de regulă determinarea cardiacă. Hipertrofia ventriculară și atrială (predominant stîngă) se însoțește cu fibroză interstițială difuză, degenerescență grăsoasă a miocardului, infiltrat inflamator, depuneri ateromatoase în arterele coronare și tromboze murale. Substratul metabolic al acestor leziuni nu este identificat. Se atribuie modificărilor SNC fiind mediate de sistemul nervos simpatic.

Clinic, activitatea cardiacă se reduce progresiv, apare disritmia și în final insuficiența cardiacă.

ECG înregistrează frecvent modificări ale undei T, tulburări de ritm, QRS subvoltat, anomalii de undă P (vezi 3.6.7.3. și vol. 3, pag. 753).

3.17.7.2. DISTROFII MUSCULARE

Participarea cardiacă în distrofia musculară progresivă a fost descrisă de Rinecker în 1859 și este mai semnificativă în:

• *Distrofia musculară progresivă Duchenne.* În tipul X-linkat modificările cardiace constau în hipertrofia fibrelor miocardice, infiltrație interstițială cu țesut grăsos și țesut conjunctiv, degenerări musculare, modificări sarcolemice. Aceste modificări, sînt mai atenuate decît în mușchii scheletici și interesează atriile, ventriculii și mușchii papilari.

Manifestările clinice sînt în general reduse. Se notează apariția unui al 3-lea sau al 4-lea zgomot (miocardită), suflu sistolic (insuficiență mitrală), cardiomegalie și insuficiență cardiacă în evoluție.

ECG este modificată la 90% din pacienți. Modificările traseului sînt precoce și frecvent singurele semne de atingere cardiacă: complexe QRS cu undă R înaltă în V_1 și undă Q adîncă în V_6, interpretate ca persistența genetică a traseului neonatal; modificări ale undei T și segmentului S-T.

Ecocardiografia arată reducerea velocității endocardice sistolice maximale și a velocității endocardice diastolice maximale, sugerînd anomalii ale contracției și relaxării musculare.

În tipul autosomal recesiv, care afectează și femeile, se notează absența anomaliilor complexului QRS.

• În *distrofia musculară Limb Girdle (Erb), distrofia centură-membre cu hipertrofie* și *distrofia musculară facio-scapulo-humerală (Landouzi-Dejerine)*

participarea cardiacă se reduce la modificări nesemnificative ale traseului ECG.

• *Distrofia miotonică.* Cardiomegalia și fibroza interstițială au drept corespondent histologic o infiltrație grăsoasă și modificări nucleare. ECG, modificată la 90% din pacienți, arată mai frecvent prezența blocului A-V gr. I, tulburări de conducere intraventriculară.

3.17.7.3. SINDROMUL MARFAN

Prima observație cu determinare cardiacă a fost făcută de Salle în 1912, la un sugar de 2 luni care prezenta cardiomegalie, sufluri cardiace și dispnee paroxistică. Modificările aortice tipice au fost descrise de Baer și colab. în 1943, la o fetiță de 14 ani. În prezent se cunoaște un aspectru larg de anomalii cardiace, care deși reprezintă modificări degenerative tardive (abiotrofice), structural sînt prezente de la naștere (vezi și 3.1.).

Prezente la toți pacienții, modificările valvulare și ale vaselor sînt manifeste numai la 50% din bolnavii sub vîrsta de 21 ani.

Cele mai frecvente anomalii sînt dilatația sau anevrismul de aortă ascendentă cu sau fără disecare sau ruptură, insuficiența valvulară aortică (primară sau secundară dilatării) anevrismul sinusului lui Valsalva, dilatarea și anevrismul principalelor artere pulmonare, anomalii ale valvei mitrale (mai frecvente la copil).

Histopatologic se constată modificări de structură ale fibrelor de colagen. Valva mitrală și endocardul atriului stîng suferă adesea o degenerare fibro-mucoidă.

Clinic, la copii domină semnele de insuficiență mitrală, sindromul de prolabare a valvulei mitrale, semne de insuficiență aortică.

Anevrismul disecant al aortei se poate instala acut și se însoțește de dureri toracice puternice.

ECG arată semne de hipertrofie ventriculară, bloc A-V gr. I, aritmii diverse (tahicardie paroxistică supraventriculară, flutter atrial, fibrilație atrială, sindrom WPW)

Echocardiograma este indicată pentru studiul funcției mitralei și permite detectarea dilatației aortei înaintea apariției semnelor stetacustice.

Tratamentul chirurgical (excizia anevrismelor și înlocuirea valvelor atrială și aortică) nu a dat rezultate încurajatoare.

Decesul poate surveni prin ruperea cordajelor și mai ales a anevrismelui disecant.

3.17.8. MANIFESTĂRI CARDIACE PRIN DEFICIT SAU EXCES DE VITAMINE

• *Beri-beri* (vezi și 3.6.6.4. și vol. 2 pag. 45 și 122—123). Sub această denumire sînt cuprinse semnele deficitului major de vitamina B_1, coenzimă cu rol în metabolismul hidrocarbonatelor, decarboxilarea α-cetoacizilor și utilizarea pentozei în *shunt*-ul monofosfat. Semnele cardinale ale carenței apar cînd aportul de vitamină B_1 este mai mic de 0,2—0,3 mg la 1 000

kilocalorii și sînt reprezentate de: edeme, tulburări cardiovasculare (în forma umedă) și tulburări neurologice (în forma uscată).

Deficitul de vitamina B_1 reprezintă încă o problemă în Asia de sud-est, India, unele zone din Brazilia și Africa.

Forma infantilă apare la sugarii de 1—4 luni născuți din mame cu deficit de vitamina B_1 și grupează, după clasificarea japoneză, 5 tipuri, în funcție de predominanța manifestărilor: *1.* Forma fulminantă cardiovasculară (Shoshin); *2.* Forma edematoasă; *3.* Forma paralitică; *4.* Forma cerebrală; *5.* Forma mixtă.

Participarea cardiacă în forma Shoshin se caracterizează prin cardiomegalie cu dilatarea ventriculului drept, accentuarea zgomotului II la pulmonară, suflu sistolic apical, presiune diastolică redusă. Decesul se poate produce în 36—48 ore prin insuficiență cardiacă dacă nu se tratează cu tiamină.

ECG arată modificări nespecifice.

Tratamentul în forma fulminantă cardiovasculară, constă în administrarea a 50 mg vitamina B_1, intravenos și intramuscular, urmată de 10 mg/zi în mai multe zile și apoi oral mai multe săptămîni.

În **forma juvenilă,** participarea cardiovasculară este rară.

Forma adolescentului poate fi umedă sau uscată. În prima eventualitate se poate manifesta cu insuficiență cardiovasculară severă (Shoshin) care necesită administrarea de 50—100 mg vitamina B_1 intravenos, oxigenoterapie, digoxin, furosemid, morfină.

• *Deficitul sever de vitamina C* determină hemoragii ce se extind rareori la structurile cordului.

• *Hipervitaminoza D* realizează un tablou anatomo-bio-clinic cu stenoză aortică supravalvulară și hipercalcemie a cărei interpretare patogenică este încă neclară: aport crescut de calciu (?), și absorbție intestinală mărită de calciu (?). Aceste modificări s-ar petrece în timpul sarcinii.

3.17.9. MANIFESTĂRI CARDIACE ASOCIATE CU EXCESUL SAU DEFICITUL DE MINERALE ȘI OLIGOELEMENTE

• *Hipercalcemia.* Principala manifestare o constituie depunerile anarhice de calciu. Se realizează prin aportul excesiv de vitamina D, prin deficitul de magneziu și în mai multe boli metabolice ca: — *hipercalcemia idiopatică* în care tulburările de creștere se asociază cu hipertensiunea arterială și stenoza aortică supravalvulară; — *calcificarea generalizată a aortei* manifestată de la vîrsta de sugar cu degenerarea fibrelor elastice, calcificarea laminei elastice interne, ocluzia și ruptura intimei. Moartea prin infarct miocardic se produce în primele luni de viață.

• *Deficitul de potasiu.* Se realizează în situații ca: pierderi gastrointestinale de fluide, diureză crescută, glicozurie, acidoză tubulară renală, hipercorticism (Sindrom Cushing). Excepțional, la animale și la om, în cazurile de depleție de potasiu s-au constatat modificări ale fibrelor musculare miocardice, cu tumefiere, pierderea striațiilor, hialinizare și necroză. Electronooptic se observă o alterare a permeabilității de membrană, reducerea materialului nuclear și alterări citoplasmatice. În deficitul de potasiu se produce fibroza miocardică.

Clinic, alterările cardiace prin deficit potasic se pot manifesta prin aritmii cardiace, potențarea efectelor digitale și modificări ECG caracteristice.

Tratamentul (individualizat) se face uzual cu 3 mEq/K^+/kg/zi. Doze mai mari se utilizează în sindromul Bartter.

• *Intoxicația cu potasiu.* Cea mai comună cauză este insuficiența renală. Semnele clinice apar la valori care depășesc 6,5 mEq/l. Nu se definesc modificări morfologice. Hiperpotasemia poate avea efecte profunde asupra cordului, producînd modificări ECG clasice: a) unda T înaltă, în formă de cort; b) descreșterea amplitudinii undei P și, în evoluție, bloc atrioventricular; c) lărgirea complexului QRS.

Oprirea cardiacă se produce la valori serice de 9—10 mEq/l.

Tratamentul constă în oprirea aportului de potasiu și administrarea de: a) bicarbonat de sodiu intravenos, 2 mEq/kg, în 5—10 minute; b) glucoză, 0,5 g/kg asociată cu 0,3 u.i. insulină cristalină/kg timp de 2 ore; c) calciu gluconic 10%, 0,5 ml/kg intravenos, monitorizînd efectele asupra traseului ECG; d) kayexalate (rășină schimbătoare de ioni) 1 g/kg/24 ore, în mai multe doze (1 g leagă aproximativ 1 mEq de K).

• *Depleția de magneziu.* Poate apare în orice situație în care se pierd electroliți fără suplimentare de Mg. De asemenea, cînd procesul de creștere este foarte rapid în context cu o dietă bogată în proteine și săracă în Mg (sindromul de deficiență a creșterii). Experimental pe animale, dieta fără Mg cauzează hemoragii miocardice focale și necroză, urmate de fibroză și calcificare. Ultrastructural se constată alterări ale fibrei miocardice după 5 zile de la depleția de Mg (tumefiere, vacuolizare mitocondrială). Harris și Wilkinson au descris la copil un tablou clinic determinat de depleția de Mg constînd în paloare, apatie, inapetență, contracturi musculare și convulsii. Cînd deficitul este sever se asociază hipotensiune, hipotermie, puls periferic slab

ECG notează ca modificare specifică unda T de amplitudine mică sau inversată în precordialele stîngi.

Tratamentul constă în administrarea parenterală de Mg^{++} 0,5 mEq/kg/zi și introducerea aportului de Mg din surse naturale: nuci, legume, vegetale verzi, tărîțe de cereale.

• *Intoxicația cu magneziu.* Se poate întîlni în insuficiența renală acută, boală Addison și iatrogen.

Clinic se manifestă prin vasodilatație periferică și prăbușirea tensiunii arteriale. Cînd valorile serice ajung la 5—10 mEq/l (N = 1,4—2,4 mEq/l) sînt deprimate mecanismele de conducere intracardiacă. La valori mai mari de 15 mEq/l se produce oprirea cordului în sistolă.

Tratamentul constă în administrarea lentă de Calciu gluconic 10% 2 ml/kg, intravenos, sub monitorizare cardiacă și la nevoie exsanguinotransfuzie.

• *Deficitul de cupru.* Experimental s-au observat leziuni miocardice mergînd, în formele severe, pînă la anevrism de apex.

• *Excesul de fier.* În cazurile cu cantități excesive de fier se poate constata o depozitare a fierului în cord, mai accentuat în ventricul decît în atriu. La ECG cele mai importante manifestări sînt aritmia supraventriculară și perturbările conducerii atrioventriculare. Aritmia ventriculară apare mai puțin frecvent.

• *Excesul de cobalt.* Ingestia masivă de bere, care conține cobalt produce miocardopatii cu degenerarea fibrei miocardice, însoțită de revărsat pericardic la alcoolici care probabil au și alte carențe metabolice.

• *Excesul de antimoniu.* În cazul folosirii terapeutice se constată la ECG o creștere a amplitudinii undei P, fuziunea segmentului ST cu unda T. Nu se asociază semne cardio-vasculare. Modificările ECG revin la normal după 60 zile de la întreruperea terapiei.

3.17.10. MANIFESTĂRI CARDIACE ÎN SINDROAME DIVERSE

• *Sindromul cardio-auditiv Jervell și Lange-Nielsen.* Descris în 1957, acest sindrom asociază:

— o surditate de percepție, de la naștere (surdomutitate),

— alungirea intervalului QT înregistrat pe ECG, cu variații zilnice,

— lipotimii și sincopă prin tulburarea paroxistică a ritmului cardiac, cel mai frecvent sub forma „torsadei de vîrfuri" (succesiune de complexe QRS largi). Sincopa este precedată de dureri precordiale. Moartea se produce frecvent înaintea terminării celei de-a doua copilării.

Asocierea manifestărilor descrise a generat denumiri fiziopatologice ale acestui sindrom: „Sindromul QT prelungit — moarte subită" (James). Alungirea segmentului QT se însoțește de inversiuni labile ale undei T în mai multe derivații. În faza prodromală a stării de rău unda T devine monstruoasă cu intervalul QT foarte lung. Criza este declanșată de o extrasistolă ce cade în faza vulnerabilă, adică pe spațiul QT (fenomenul R/T) și se concretizează prin apariția pe traseul ECG a unor fusuri alcătuite din „torsade de vîrfuri", cu aspect intermediar între fibrilație și tahicardie ventriculară. Torsada de vîrfuri este alcătuită dintr-o succesiune de complexe QRS largi, cu o frecvență de 150—300/minut. Durata accesului este de cîteva secunde. Transformarea torsadei în fibrilație ventriculară conduce la moarte.

Patogenia sindromului cardio-auditiv este obscură. Se presupune existența unei tulburări enzimatice genetice care ar interesa controlul tranzitului ionilor de calciu prin membrana celulară. Alte păreri incriminează o disfuncție genetică a sistemului nervos autonom. Crizele sînt declanșate de emoții, efort, beta-stimulante. Beta-blocantele au acțiune inhibitorie. Asocierea lor cu digitalicele (scurtează segmentul QT) și sedativele ca și simpatectomia cervicală reprezintă încercări terapeutice cu rezultate variabile.

• *Sindromul Romano-Ward.* Asemănător cu sindromul Jervell sub raportul tulburărilor de ritm (QT alungit cu caracter familial) și a sincopelor generate de „torsade de vîrfuri", sindromul Romano-Ward se deosebește prin absența surdității.

• *Sindroame cardio-cutanate — Facomatoze.* Termenul *phacos* este echivalentul grecesc al cuvîntului latinesc *naevus*. Sub denumirea de facomatoză sînt reunite maladiile cu pete cutanate rezultate din alterări embrionare ale neuro- și mezodermului. Pe lîngă displaziile cu diferențieri celulare determinate, unele celule rămîn nediferențiate, cu potențial blastomatos tardiv, generînd „hamartoamele".

• *Scleroza tuberoasă Bourneville.* Este o boală ereditară cu transmitere autosomal dominantă cu penetrație variabilă (cazuri sporadice în 70—30% din cazuri) caracterizată clinic prin:

— manifestări cutanate: adenoame sebacee, fibroame periunghiale, aspect de „piele imprimată" („șagrinată") în regiunea lombosacrată, pete acromice;

— semne neurologice: epilepsie, calcificări cerebrale, pete retiniene;

— atingeri renale;

— determinări cardiovasculare diferite: a) rabdomiom; b) tumoră congenitală de cord fie de tip nodular (tumori și polipi intracavitari sau noduli intramiocardici) realizînd sindroame obstructive diverse, fie sub forma difuză manifestată cu insuficiență cardiorespiratorie gravă încă din perioada de nou-născut; c) tulburări de ritm și de conducere (în special tahicardii ventriculare); d) malformații congenitale (DSV, stenoză pulmonară).

Radiografia cardiopulmonară standard și în special echocardiografia indică sediul tumorii.

Histologic tumora este un hamartom benign, cu celule mari, clare ce conțin vacuole.

În cazul sindromului obstructiv se indică exereza tumorii.

• *Neurofibromatoze von Recklinghausen.* Forma completă, cu tumori cutanate și determinări viscerale multiple, se poate asocia, mai rar, cu: a) atingere cardiacă: noduli neurofibromatoși; b) miocardopatie hipertrofică asimetrică, malformații (coarctație, stenoză pulmonară); c) mai frecvent cu manifestări vasculare periferice și viscerale. Se descrie hipertensiune renovasculară și uneori feocromocitom.

Sindroame cardiocutanate genetice cu pete pigmentare

• *Sindromul „Leopard"* descris de Gorlin, 1969, reprezintă acrostihul unor stări patologice complexe ce asociază:

— Lentigene *(L)* multiple (pete de lentigo diseminate);

— Electrocardiografic *(E)*, prezența tulburărilor de conducere (bloc intraventricular, uni-, bi- sau trifascicular);

— Semne oculare *(O)* — hipertelorism;

— Stenoză pulmonară *(P)* atipică;

— Anomalii genitale *(A)*;

— Retard *(R)* somatic și adesea intelectual;

— Surditate de percepție *(Deafness — D)*.

• *Sindromul „pete cafenii — stenoză pulmonară".* Descris de Watson, 1967, cuprinde pe lîngă elementele cutanate de culoarea cafelei cu lapte și a stenozei pulmonare atipice o dismorfie cranio-facială și debilitate.

• *Sindromul lentiginoză profuză — miocardopatie obstructivă,* descris de Kraunz-Moynahan, 1970, este o boală autosomal dominantă manifestată cu miocardopatie severă de tip obstructiv. Electrocardiograma este tipică: unda Q profundă de pseudonecroză în mai multe derivații.

• *Sindromul Klippel-Trenaunay* (vezi 3.18, pag. 1067).

• *Angiomatoza telangiestazică familială Rendu-Osler*

Maladia este realizată prin angiodisplazie difuză. Fistulele arterio-venoase pulmonare determină un tablou clinic cianogen. Telangiectaziile cutaneo-mucoase interesează în special regiunile perilabiale și sfera ORL. Localizările viscerale sînt multiple (anevrisme, flebectazii, fistule arterio-venoase).

• *Angiomatoza encefalo-trigeminată Sturge-Weber.* Pe lîngă determinările vasculare se notează adesea coarctație de aortă și anomalii ale arcurilor aortice.

• *Sindromul Beckwith-Wiedemann* sau visceromegalia plastică fetală, se caracterizează prin: gigantisme parțiale în cadrul cărora intră și cardiomegalia.

3.17.11. CARDIOPATII ÎN ASOCIAȚII DE ANOMALII DIVERSE

I. **Anomalii scheletice.** Cardiopatiile congenitale se asociază adesea la copil cu:

1. *anomalii ale toracelui:* stern în carenă, regiune precordială bombată. Aceste anomalii, nesemnificative la naștere, se accentuează cu vîrsta.

2. *anomalii ale rahisului:* scolioză, mai frecventă în cardiopatiile cianogene. Distrofiile (spina bifida cervicală sau lombosacrată, sindromul Klippel-Feil), sînt frecvent observate în asociere cu cardiopatiile congenitale.

3. *anomalii ale feței* — despicătura buzei, gingiei și palatului, se asociază cardiopatiilor în 50% din cazuri. Disostozele mandibulo-faciale sau sindroamele primelor două arcuri branhiale se întovărășesc cu cardiopatii congenitale în 25—50% din cazuri.

a) *Sindromul Pierre Robin* (micrognație, glosoptoză, fantă palatină) se asociază obișnuit cu o comunicare interventriculară.

b) *Sindromul Franceschetti,* sau Treacher-Collins (hipoplazie mandibulară, fante oculare antimongoliene) cuprinde și anomalii cardiace.

c) *Sindromul Goldenhar asimetric* (hemiatrofie facială cu hipoplazia pavilionului urechii) include adesea o tetralogie Fallot.

d) *Sindromul Hallermann-Streiff* (disostoză craniofacială cu retrogratism) asociază o cardiopatie cu o frecvență mai mică.

e) *Sindromul Di George* (anomalii ale fantelor branhiale 3 și 4) întrunește micrognație, hipertelorism, agenezie de timus și de paratiroidă cu hipocalcemie rebelă la tratament. În 80% din cazuri se observă o cardiopatie: agenezie de valve pulmonare, trunchi arterial comun, tetralogie și mai ales anomalii ale arcurilor aortice. Transfuziile cu sînge neiradiat determină la acești copii o gravă reacție a grefonului contra gazdei. Diagnosticul se bazează pe teste imunologice (rozete E).

4. *Anomalii ale membrelor. Sindromul Larsen* — cuprinde o hiperlaxitate ligamentară și luxații congenitale multiple asociate cu dismorfia facială și comunicare interventriculară.

II. **Anomalii musculare.** *Sindromul Poland* — comportă o agenezie unilaterală de pectorali și a membrului superior alături de cardiopatie.

Sindromul cardio-facial sau Cayler — cuprinde pseudoparalizie facială determinată de agenezia mușchiului triunghiular al buzelor confirmată prin electromiogramă și cardiopatie valvulară, în general severă (tetralogie Fallot).

III. **Anomalii ale aparatului respirator.** Sindromul Kartagener întrunește ca semne: polipoza foselor nazale, bronșectazie și *situs inversus.*

— Sechestrațiile pulmonare, hipoplaziile și aplaziile pulmonare se asociază frecvent cu anomalii cardiace.

IV. **Anomalii ale aparatului digestiv.** Atrezia esofagiană și fistulele esotraheale se însoțesc în 14—35% din cazuri de malformații cardiace, în special defecte septale.

— Imperforația anală se poate însoți cu anomalii diverse, grupate în sindromul Vater sau Vacterl care cuprinde: anomalii *vertebrale*, atrezie *anală*, fistulă *traheoesofagiană*, displazie a *radiusului*, defect *cardiac*, anomalii ale membrelor *(limbs)*. Cel mai frecvent cardiopatia este reprezentată de o comunicare interventriculară.

— *Anomalii hepatice.* Atrezia sau hipoplazia ductulară care interesează căile biliare intrahepatice și determină icter neonatal și ulterior retenție biliară cronică. Se poate întîlni în cadrul unui complex de anomalii ce asociază: dismorfie cranio-facială sugestivă, frunte proeminentă, menton ascuțit, urechi malformate, întîrziere în creștere, anomalii de osificare vertebrală (vertebre fluture), hipogonadism, întîrziere mintală și o vasculopatie. Aceasta din urmă se caracterizează prin hipoplazie difuză a arterelor pulmonare cu stenoze multiple, traduse clinic prin sufluri.

— *Cavernomul portal idiopatic* se asociază uneori cu comunicarea interatrială.

— *Omfalocelul.* Apare integral în cadrul sindromului *septum transversum* care se asociază pe primul plan cu o cardiopatie cianogenă (tetralogie). În unele cazuri se întîlnește un diverticul al ventriculului stîng.

V. **Anomalii ale aparatului genito-urinar.** Asocierea acestor anomalii (uropatii obstructive, agenezii renale) cu cardiopatiile congenitale este în medie de 10%, pe primul loc situîndu-se defectele septale.

— *Sindromul Potter* cuprinde pe lîngă malformații ale aparatului urinar și ale cordului, anomalii scheletice și dismorfie facială.

Hemopatii. În maladia Mincowski-Chauffard se pot observa cardiopatii congenitale (coarctație de aortă, comunicare interventriculară).

— În hemoglobinoze (drepanocitoză, talasemie) în unele trombopenii și trombopatii ca și în anemia Fanconi se pot întîlni cardiopatii diverse.

3.17.12. CARDIOPATII ÎN CADRUL ABERAȚIILOR CROMOSOMALE ȘI A SINDROAMELOR POLIMALFORMATIVE

I. **Aberații cromosomale.** A. *Trisomia 21* (vezi capitolul 1 punctul 1.4.7.1, pag. 102).

B. *Trisomia 13* (Pătau). Pe lîngă alte malformații, cardiopatia este constantă, sub forma comunicației interventriculare, interatriale sau persistenței canalului arterial (vezi 1.4.4.1., pag. 96).

C. *Trisomia 18* (Edwards) asociază cardiopatia congenitală, de regulă comunicarea interventriculară (vezi 1.4.5.1, pag. 99).

D) *Gonosomopatii. Sindromul Turner* (vezi 1.5.2.1.3, pag. 110). *Sindromul Noonan.* Definit ca fenotip turnerian cu genotip normal, sindromul Noonan („Turner masculin") se deosebește prin caracterul familial (10—20% din cazuri), frecvența crescută a debilității mintale, pete cutanate, unghiul lui Louis foarte accentuat. În determinarea cardiacă predomină interesarea valvelor pulmonare (stenoză atipică cu displazie valvulară) și se constată existența unei miocardopatii hipertrofice asimetrice. În cadrul displaziei conjunctivo-elastice se poate întîlni prolapsul de valvă mitrală (vezi 1.5.2.1.3, pag. 113).

Sindromul Klinefelter (XXY) se asociază mai rar cu cardiopatii congenitale (stenoză pulmonară, tetralogie) (vezi 1.5.3.1.1, pag. 113).

3.17.13. SINDROAME POLIMALFORMATIVE (vezi 1.9. și tabelul 1.20)

I. **Sindromul Williams-Beuren.** Denumit impropriu „embriofetopatie hipercalcemică" (pentru că factorii etiopatogenici sînt probabil multipli) sindromul Williams-Beuren se caracterizează prin triada descrisă în 1961: — facies particular, — stenoză aortică supravalvulară și — retard mintal (QI = 60).

Dismorfia facială este evocatoare, cu trăsături „vesele" și mimică schimbătoare determinînd comparația cu faciesul „de spiriduș". Fruntea este înaltă, nasul mic și cîrn, obrajii plini și lăsați, gura proeminentă cu buze cărnoase și răsfrînte, dinții mici și înșurubați, limba este hipertrofiată. Mentonul este mic, ascuțit, în retrognatism. Frecvent se întîlnesc epicantus, strabism intern. Urechile sînt jos implantate, degetele sînt scurte și groase. Vocea este gravă.

Stenoza aortică supravalvulară este de gradul III (comportă o hipoplazie de aortă ascendentă) și se însoțește obișnuit de stenoze ale trunchiurilor supraaortice, a coronarelor și a altor numeroase artere printre care arterele renale (hipertensiune renovasculară).

Artera pulmonară este în mod egal interesată. Se întîlnesc stenoze arteriale multiple difuze, asociate adesea cu hipoplazie de arbore arterial.

Acest „sindrom de stenoză arterială multiplă" a fost corelată pe plan patogenic cu o aptitudine reacțională particulară a mediei vaselor la perturbări nespecifice survenite în perioada embriogenezei sau în timpul vieții fetale. Unii autori consideră că este vorba de o displazie arterială sistematizată, alții de o displazie cardiovasculară difuză, pe baza coexistenței unei miocardopatii hipertrofice (hipertrofie septală asimetrică).

3.17.14. EMBRIOFETOPATII DE CAUZĂ CUNOSCUTĂ (vezi 1.10.)

Embriopatia rubeolică. În cadrul multiplelor anomalii determinate în stadiul embrionar se întîlnesc constant cardiopatii congenitale. Cel mai frecvent este observată persistența de canal arterial și în ordine descrescîndă alte tipuri de *shunt*-uri și stenoze ale arterelor pulmonare (vezi 2.11.7.6.2., pag. 366).

Sindromul Talidomidei. De domeniul istoriei, acest sindrom observat în Germania cuprinde pe lîngă alte malformații (focomelie), cardiopatii congenitale în 15—20% din cazuri (comunicație interventriculară, tetralogie, trunchi arterial), vezi 2.12. pag. 441).

Copiii din mamă diabetică. În 20—35% din cazuri mamele diabetice dau naștere la copii dismaturi cu cardiopatii congenitale, în special comunicarea interventriculară. S-au descris forme de miocardopatie hipertrofică regresive pînă la vîrsta de 1 an (vezi 2.11.8.2., pag. 387).

Copiii din mamă alcoolică. Născuți din mame profund intoxicate în timpul sarcinii, acești copii prezintă o întîrziere în creștere, intra- și extrauterină, retard psihomotor de grade variabile și dismorfie cranio-facială evocatoare: — microcefalie, — epicantus, — ptoză, — micrognație, — gură mare cu buze subțiri. Cardiopatia întîlnită în 25—50% din cazuri este cel mai adesea o comunicare interventriculară sau interatrială.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANDERSON C. R., JAMES H. M. — Mucopolysacharidoses, Friedreich's Ataxia, progressive Muscular Dystrophy, în Heart Disease in Infants, children and Adolescents, de Moss Y Arthur, Forrest H. Adams, George C. Emmanouilidis. The Williams and Wilkins Co. Baltimore 1979, 2nd ed., 1979, 603.
2. KAPLAN S. — Chronic Rheumatic Heart Disease, in Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, de Moss Y. Arthur, Forrest H. Adams, George C. Emmanouilidis. The Williams and Wilkins Co. Baltimore 1979, 2nd ed., 1979, 533.
3. MILCU Ş. — Patologia tiroidei. Endocrinologie clinică. Ed. Medicală, 1976, 255.
4. NOREN G. R. — Non infectious inflammatory myocarditis, în Heart Disease in Infants, children and Adolescents, de Moss Y. Arthur, Forrest H. Adams, George C. Emmanouilidis, The Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1979, 566.
5. POPESCU O. — De la simptom la sindrom în Patologia Pediatrică, Ed. medicală, 1980.
6. VAUGHAN C. V., MCKAY R. J., BEHRMAN E. R. — Marfan Syndrome; condrovascular manifestations in Nelson Textbook of Pediatrics, W. B. Saunders Company Philadelphia, 1979, 1 325.
7. WHITTERMORE R., CADDELL J. L. — Metabolic and Nutritional Diseases in Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, de Moss Y. Arthur, Forrest H. Adams, George C. Emmanouilidis, The Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1979, 579.

3.18. Boli ale vaselor

MIRCEA MAIORESCU, CONSTANȚA DRAGOMIR

3.18.1. BOLI MALFORMATIVE ALE VASELOR

3.18.1.1. FISTULE ARTERIOVENOASE

Realizează o comunicare anormală între arteră şi venă fără interpoziție de pat capilar. Sînt descrise două grupe după localizarea lor în circulația sistemică sau pulmonară. Pot fi congenitale sau cîştigate (după traumatisme, puncție vasculară diagnostică, ateroscleroză, sifilis). La copil predomină cauzele congenitale, realizîndu-se *displazii tronculare* ce cuprind toate defectele vasculare: *agenezii* sau *hipoplazii* arteriale şi/sau venoase; *ectazii* arteriale (anevrism congenital) şi venoase; *fistule arteriovenoase tronculare directe* şi *displazii angiomatoase* constituite din cavități de aspecte variate şi care atunci cînd conțin sînge, formează hemangioamele. Fistulele arteriovenoase pot fi unice sau multiple. Artera aferentă şi vena eferentă sînt dilatate şi sinuoase; peretele arterei este subțire, limitat doar la tunica elastică şi musculară iar cel al venei prezintă modificări degenerative; ca răspuns la diminuarea circulației capilare se dezvoltă circulația colaterală.

Cel mai des fistulele *arteriovenoase congenitale sistemice* sînt localizate în creier, gît, perete toracic, inimă, ficat şi extremități. Ocazional, pot fi interesate mai multe regiuni. La unii pacienți fistula este o manifestare de teleangectazie ereditară, boală cu transmisie dominantă ce interesează egal ambele sexe. Leziunea elementară este o mică fistulă arteriovenoasă la nivelul pielii mîinilor, buzelor, ficatului, rinichiului şi creierului. Jumătate din fistulele arteriovenoase cerebrale interesează artera cerebrală medie şi posterioară, artera vertebrală şi vena lui Galen. Fistulele cervicale sînt rare; cele toracice se întîlnesc la nivelul arterei mamare interne; fistulele hepatice sînt deseori

multiple şi pot fi expresia sindromului Rendu—Osler—Weber. Fistulele arteriovenoase ale extremităților se asociază cu hemangiom cutanat sau subcutanat, cu hipertrofie cu desfigurarea extremității interesate şi hipertrofie cu distrofie osoasă.

Din punct de vedere *fiziopatologic*, mecanismul este constituit din trecerea sîngelui de la arteră la venă, din diminuarea fluxului capilar care e compensat de circulația colaterală ce asigură teritoriul distal față de fistulă şi din creşterea debitului cardiac (prin tahicardie şi creşterea volumului bătaie). Ca rezultate tardive se constată diminuarea rezistenței vasculare periferice şi creşterea întoarcerii venoase. Combinația de alură cardiacă înaltă, presiune mare a pulsului şi creşterea debitului cardiac caracterizează starea circulatorie hiperchinetică. Asocierea creşterii presiunii venoase cu creşterea debitului cardiac poate duce la insuficiență cardiacă. Debitul coronarian este crescut prin diminuarea rezistenței circulației coronare şi creşterea consumului de oxigen al miocardului, rezultat din creşterea activității cardiace.

Ca *manifestări clinice* se notează: insuficiența cardiacă neonatală, starea circulatorie hiperchinetică şi altele. Fistulele localizate în creier şi ficat sînt adeseori cauze de insuficiență cardiacă la nou-născut, ca şi cele localizate la nivelul vaselor subclaviei, mamare interne, vertebrale şi hemangioame multiple cutanate şi viscerale. Creşterea circulației colaterale la nivelul pielii scalpului, gîtului, abdomenului ca şi teleangectaziile şi angioamele cutanate se asociază cu fistulele arteriovenoase. Un suflu sistolic sau continuu determinat de scurgerea turbulentă a sîngelui la nivelul fistulei poate sugera anomalia. Ritmul de galop poate fi prezent. Convulsiile şi opistotonusul au fost descrise ca simptome inițiale la nou-născut în fistulele arteriovenoase cerebrale. Examenul radiologic arată cardiomegalie şi cel electrocardiografic, suprasolicitare ventriculară şi atrială dreaptă. Cateterismul cardiac evidențiază o importantă diferență în saturația cu oxigen între cele două vene cave (fiind înaltă în cava superioară în fistulele cerebrale, în segmentul suprahepatic al cavei inferioare pentru fistulele hepatice etc.). Presiunea în artera pulmonară este crescută uneori peste nivelele sistemice. Un gradient de presiune între aorta descendentă şi ascendentă a fost găsit în fistulele cerebrale. Angiografia arată dilatarea şi sinuozitatea arterei aferente.

Cînd fistula arteriovenoasă nu e cauză de insuficiență cardiacă, poate determina o stare circulatorie hiperchinetică: tahicardie, puls periferic săltăreț, suflu sistolic, zgomot de galop.

Ca manifestări locale: masă pulsatilă, freamăt şi suflu sistolic sau continuu deasupra regiunii fistuloase. Compresia digitală a vasului aferent face ca suflul şi freamătul să dispară.

Alte manifestări: angioame cutanate şi hipertensiune arterială în caz de fistule renale.

Ca tratament pentru fistulele arteriovenoase se recomandă: tratament chirurgical, radioterapie şi corticoterapie.

Intervenția chirurgicală (cu rezultate bune în fistulele cervicale, toracice şi mai puțin în cele cerebrale, hepatice) se preconizează: operații radicale cu eliminarea *shunt*-ului formațiunii angiomatoase; operație hemodinamică cu diminuarea sîngelui la fistulă prin ligatura arterei aferente, măsuri complementare ca varicectomie, scleroterapie.

Radioterapia, corticoterapie, bandaj elastic se aplică singure sau în asociație cu tratamentul chirurgical.

În ceea ce privește *fistulele pulmonare*, sînt mai frecvent congenitale și mai rar cîștigate în schistosomiază, ciroză hepatică juvenilă, carcinom metastatic al tiroidei sau traumatisme. Cînd este congenitală, fistula presupune o dezvoltare anormală a arterelor și venelor pulmonare într-un complex vascular. Un tip special al fistulei arteriovenoase pulmonare este comunicarea directă între artera pulmonară dreaptă și atriul drept.

Anevrismul arteriovenos pulmonar e sacciform în directă comunicare cu ramuri ale arterelor pulmonare și venelor pulmonare. În angiomul cavernos, sacul anevrismal e divizat de un sept în mai multe compartimente. Numele de anevrism cirsoid se referă la o simplă continuare a arterei în venă. Fistulele simple sînt acelea în care arterele și venele comunică între ele prin simple legături. Structura peretelui anevrismal depinde de sediu, în unele zone este redus la un înveliș endotelial, în altele se observă modificări degenerative și chiar calcificări. Aceste modificări sînt responsabile de ruptura ocazională a anevrismului, cu hemosideroză pulmonară și hemotorax. Anomalia poate fi unică sau multiplă, unilaterală sau bilaterală. Se asociază cu sindromul Rendu-Osler-Weber în 60% din cazuri și mai rar cu bronșectazie, cardiopatii congenitale.

Shunt-ul determină nesaturarea în oxigen a sîngelui arterial; debitul sanguin pulmonar și presiunea rămîn nemodificate. Cele mai multe cazuri dezvoltă policitemie ca răspuns la hipoxemie. Apariția abceselor constituie o complicație posibilă. Ca *manifestări clinice* se observă: *cianoză* (prezentă de la naștere; sînt rare cazurile fără cianoză); ea se poate accentua prin creșterea fistulei și policitemiei, uneori există hipocratism digital; *dispnee de efort; simptome neurologice* (convulsii, diplopie, paralizii tranzitorii etc., determinate de hipoxie, policitemie, tromboze, hemoragii ale leziunilor teleangiectazice, abcese cerebrale etc.); *hemoptizie* (determinată de leziunile teleangiectazice din mucoasa bronșică sau ruptura fistulei pulmonare). Boala apare la ambele sexe și uneori *la mai mulți membri* ai familiei.

Ascultația toracelui permite evidențierea unui suflu sistolic sau continuu în 50% din cazuri, la nivelul regiunii corespunzătoare fistulei.

Radiografia toracică arată un cord de dimensiuni normale sau cardiomegalie în fistule largi și pulmonar se constată opacități rotunde, de dimensiuni variabile într-unul sau ambii plămîni, eroziuni costale.

Electrocardiograma este normală.

Cateterismul cardiac arată o scădere a saturației în oxigen a sîngelui arterial. Presiunea și debitul cardiac sînt normale. *Hematocritul și hemoglobina* au valori înalte. *Angiografia* permite evidențierea fistulei și punerea diagnosticului.

Tratamentul chirurgical se impune în cazul complicațiilor ca ruptura anevrismului, endocardita bacteriană și *abces* cerebral, cu rezecția anevrismului, mai rar lobectomie sau pneumonectomie.

3.18.1.2. DISPLAZII ANGIOMATOASE VENOASE
(hematomul sau hemangiomul venos)

Interesează de obicei membrul superior cu extensie la umăr și torace și mai rar membrul inferior. Leziunea este pur venoasă și constă din dilatație la nivelul polului inferior.

Circumstanțe de descoperire: boala se vede sub forma unei tumefacții însoțită de jenă și tensiune locală; alteori apar complicații ca varice, episoade dureroase prin tromboze și flebite superficiale. Tumefacția este submusculară sau subaponevrotică și caracterul venos este atestat de următoarele: nivelul său; se notează adesea ectazii capilare, angioame, varice; tumefacția este moale și reductibilă. Absența *shunt*-ului e arătată prin absența hiperemiei cutanate anormale, a freamătului sistolic. Diagnosticul este confirmat prin examene complementare: radiografia arată calcificări ale angiomului venos sau fleboliți și uneori liză osoasă; arteriografia confirmă natura venoasă și nu arterială; flebografia pune diagnosticul prin evidențierea venei dilatate.

Tratamentul chirurgical, cu exereză, nu e indicat decît în măsura în care nu presupune sacrificiu muscular și nervos notabil.

Sindromul Klippel-Trenaunay descris în 1900 sub numele de „nev varicos osteohipertrofic", cuprinde diverse displazii vasculare ale membrelor.

Leziunile sînt în general limitate la un membru, cel inferior de regulă. S-au descris și forme hemicorporale, forme bilaterale și forme cefalice. Triada: nev vascular, varice și hipertrofie localizată nu este realizată decît în o treime din cazuri.

Nevul vascular este uneori pe prim plan (forma angiomatoasă) și se constată de la naștere de talie variabilă, de culoare roșie-brună, putînd ocupa o mare parte din membru și crescînd cu vîrsta.

Varicele pot fi prezente de la naștere sau apar mai tîrziu în timpul copilăriei, sînt unilaterale, realizează fine varicozități sau sînt enorme de la început.

Hipertrofia membrului e rar prezentă de la naștere, devine evidentă în cîteva luni sau ani de evoluție, interesează toate planurile anatomice (piele, țesut subcutanat, mușchi, os).

Alte semne: cianoză, hiperhidroză, creșterea temperaturii locale, hiperpigmentații, pilozitate excesivă, limfedem; mai rar s-a semnalat macrocefalie, lipoame multiple.

Displazia vasculară constă din fistulă arteriovenoasă, displazie venoasă, agenezie sau ectopie de trunchiuri venoase profunde.

Evoluția e uneori spre stabilizare dar alteori este severă, cu tulburări funcționale determinate de hipertrofia marcată a membrului afectat. prejudiciul estetic e greu suportat. Pot apare complicații, ca flebite varicoase, hemoragii, suprainfecții, insuficiență cardiacă. Ca particularitate se notează hemoragii rectale, vaginale sau vezicale ce pot conduce la rezecție de rect sau rezecție parțială de vezică urinară.

Tratamentul chirurgical prezintă interes în caz de bridă ce comprimă vena și fistula arteriovenoasă. De regulă, se limitează la măsuri paliative: limitarea creșterii membrului interesat prin aplicare de agrafă la nivelul genunchiului și activarea creșterii membrului controlateral prin alungirea tibiei și ligatură venoasă. De asemenea, se tratează varicele și consecințele acestora cu compresiune prin benzi elastice și se face tratamentul leziunilor cutanate.

A) *Limfedemele congenitale.* Sînt malformații limfatice de natură discutabilă. Pot să existe anomalii ale vaselor limfatice: hiperplazie, hipoplazie, aplazie, displazie. Aceste anomalii întreține stază limfatică și edem. Mai rar poate exista o agenezie sau hipoplazie de ganglioni limfatici de la rădăcina membrelor care poate evolua tot cu stază limfatică și poate întreține dilatația canalelor limfatice superficiale și profunde, ce agravează staza în poziția verticală. O permeabilitate anormală a canalelor limfatice favorizează trecerea limfei spre spațiul subcelular și edem.

Limfa constituie un excelent mediu de cultură, ceea ce explică infecțiile. Limfaticele destinse pot hernia la traversarea pielii, realizînd vezicule cutanate, care se pot rupe și pot întreține limforagia. Un aspect particular este cel de „limfedem cu reflux chilos în limfaticele gambiere". Inițial există o malformație a canalului toracic, cu dilatarea retrogradă a cisternei Pecquet.

Amestecul de chil și limfă se evacuează greu, rezultînd o dilatație cu stază limfatică lombară, apoi renală (chilurie), intestinală (enteropatie exsudativă, chiste chiloase mezenterice și chiloperitoneu). Cînd ganglionii limfatici nu se opun mai mult la reflux, se produce un reflux în limfaticele membrelor inferioare. Acestea se dilată și își pierd jocul valvular, dar chilul nu filtrează la traversarea peretului lor; cînd acesta se produce, realizează un limfedem. Limfaticele cutanate dilatate realizează prin herniere vezicule albicioase, ce se pot rupe și stau la originea chiloragiei; ruptura limfaticelor într-o articulație dă chilartroză.

a) *Limfedemul congenital nefamilial.* Reprezintă 9/10 din limfedemele congenitale. Este mai frecvent la sexul feminin și se poate întîlni și în sindromul Turner.

Boala debutează uneori la nou-născut (10%) dar mai ales la pubertate (90%), insidios și mai rar brusc cu ocazia unei infecții sau unui traumatism, la picior pentru membrul inferior și la mînă pentru membrul superior, cu o creștere de volum uneori considerabilă (elefantiazis); este însoțit de edem indolor de consistență fermă (nu lasă godeu) care nu modifică colorația pielii; temperatura cutanată e normală. Se pot constata mici vezicule pline cu lichid incolor sau lactescent, care reprezintă hernii limfatice transcutanate; ruptura lor duce la limforagie sau chiloragie. Limfedemul interesează un singur membru inferior; poate atinge o parte din membful inferior sau superior contralateral; în 15% din cazuri atinge ambele membre inferioare și organele genitale externe. Atingerea izolată a unui membru superior este rară.

Limfografia stabilește diagnosticul : 1. stază limfatică tradusă tipic prin desenul limfaticelor în ochiuri de rețea mai mult sau mai puțin fine; 2. dilatația și alungirea limfaticelor iliace și lombare homo- și controlaterale ca și limfaticele rădăcinii membrului. Datele de *limfografie izotopică* sînt puțin cunoscute. În această metodă se întrebuințează aurul coloidal (Au 198); avantajul metodei e că nu necesită anestezie și nici incizie locală. Diagnosticul limfedemului cu reflux chilos în limfaticele gambei se bazează pe îngroșarea gambei, chiloragie la nivelul gambei și/sau organele genitale externe; pentru membre sau pubis există mici vezicule albicioase ce sînt

hernii limfatice ce traversează pielea; se pot nota revărsări chiloase (chilotorax chiloperitoneu, chiloartroză). Examenul radiologic poate depista limfangiectaziile osoase, traduse prin imagini microlacunare sau prin leziuni de osteoliză.

Prognostic. Evoluție: evoluția spre regresie spontană nu se întîlnește, agravarea progresivă sau uneori prin pusee este regula: edemele devin dure, fibroase; apar escoriații și hiperpilozitate.

Prin volumul său edemul poate întreține o jenă funcțională și determină prejudiciu estetic. *Complicații* pot apărea ca pusee de limfangită și/sau revărsat chilos în torace, pericard, peritoneu și enteropatie exsudativă.

Tratamentul este delicat. În limfedemele fără reflux chilos este indicat tratamentul medical și constă în purtarea de benzi elastice, igienă cutanată strictă (spălături zilnice cu soluții antiseptice); puseele de limfangită necesită antibioterapie. Intervenția chirurgicală constă în limfangiectomie superficială totală în doi timpi (unul pentru fața externă și celălalt pentru cea internă) și uneori, la cîteva luni interval, ablația superficială după o verificare prealabilă a integrității trunchiurilor venoase profunde prin flebografie. În caz de reflux chilos e necesară asocierea la limfangiectomie superficială totală și tratarea refluxului prin rezecția limfaticelor venelor iliace, cavei inferioare și aortei, mai rar a limfaticelor renale (pentru prevenirea chiluriei).

b) *Limfedemul ereditar și familial. Boala Milroy. Boala Miege-Milroy-Nonne.* Este o afecțiune rară, primul caz a fost descris de Nonne în 1891, precizat de Milroy în 1892 și apoi și de Miege. Transmiterea este autosomal dominantă cu penetranță incompletă. Un aspect particular este realizat de sindromul d'Aagenaes, ce asociază limfedemul picioarelor apărut la vîrsta de 5—6 ani și colestază intrahepatică recurentă; acest sindrom familial se transmite autosomal recesiv (după unii autori) sau autosomal dominant (după alți autori) și asociază „limfedemul congenital al membrelor inferioare, șiruri suplimentare de implantații ciliare, gît palmat", ectropion parțial de pleoape inferioare și în unele cazuri cifoscolioză, spina bifida, chist spinal extradural, lărgirea canalului rahidian.

Simptome. Semne. Edemul apare rar la naștere (limfedem de tip Nonne-Milroy); în general se observă spre pubertate (limfedem juvenil de tip Miege-Allan), de intensitate variabilă, indolor, dur sau ferm (nu lasă godeu), interesează de regulă ambele membre inferioare și edemele sînt simetrice; frapează la picioare și glezne, dar poate interesa și genunchii. Atingerea membrului superior este rară. Se poate asocia cu revărsate chiloase (ascită, pleurezie), enteropatie exsudativă prin limfangiectazie intestinală (Boala Waldmann).

Diagnostic. Este sugerat clinic. Ancheta genealogică precizează caracterul ereditar. Limfografia demonstrează în formele tradive unele anomalii ca în limfedemul neereditar; în formele revelatorii neonatale, se pot depista agenezii sau hipoplazii.

Prognostic. Tratament. Tradițional se descriu două forme: *forma congenitală* (limfedem I, limfedem precoce tip Nonne-Milroy) este rară și apare de la naștere ca niște edeme moderate, fără pusee de limfangită și limforagii; determină prejudicii estetice. Ca atitudine se indică purtarea de benzi elas-

tice și igienă locală; limfangiectomia superficială totală e uneori indicată, în condiții de edeme importante.

Forma tardivă (limfedem II, limfedem tardiv tip Milroy) este mai frecventă și se caracterizează prin edeme importante apărute spre pubertate, pusee limfangitice frecvente și limforagii în 1/3 din cazuri, excepțional și la adult unde survine limfangiosarcomul (1%); coexistența posibilă a malformațiilor ca polidactilie și sindactilie, fisură palatină, distrofii unghiale; sub numele de „sindromul unghiei galbene" s-a descris un sindrom ce asociază anomalii unghiale (unghii galbene, îngroșate și lucioase, anormal încurbate cu striuri transversale) limfedem congenital, bronșectazii și revărsat pleural recidivant. Această formă justifică intervanția chirurgicală de limfangiectomie superficială totală, cu rezultate bune.

c) *Sindromul Bonnevie-Ullrich.* Este o polidistrofie descrisă de O. Ullrich în 1930 și care a constituit obiectul unei concepții eronate datorate lui K. Bonnevie în 1931.

Sindromul asociază în mod esențial limfedem și *pterigium colli.* Limfedemul se constituie de la naștere, ca un edem de importanță variabilă, dînd un aspect particular de caltaboș este bilateral și simetric, interesînd mîinile și picioarele, nedepășind gleznele și pumnii. Regresează spontan, dispărînd în 2—3 ani, lăsînd *cutis laxa* și teleangectazii. *Pterigium colli* poate fi net evident sau poate fi evidențiat cînd gîtul e înclinat lateral; se traduce printr-un pliu cutanat bilateral și simetric, ce se întinde de la mastoidă la acromion. Alte anomalii: implantare joasă a părului, sindrom Klippel-Feil etc. În 1/3 din cazuri, sindromul face parte din sindromul Turner clasic.

Tratament: importanța *pterigium*-ului *colli* și caracterul său dizgrațios poate incita la corecție chirurgicală, în ciuda riscului cicatricelor cheloide.

3.18.1.4. LIMFANGIOAME

Rezultă din proliferarea vaselor limfatice ce progresiv se dilată, uneori constituind „tumori" net delimitate, de aspect polichistic.

Limfangiomul chistic cervical este o ectazie malformativă a sacurilor limfatice anexate de-a lungul venei jugulare. Tumoarea este constituită din multiple chiste de talii diferite; structurii chistice i se asociază sau nu structura angiomatoasă (hemolimfangioame).

Simptome și semne: ca urmare a volumului său poate fi recunoscut de la naștere; sediul său este zona jugulocarotidiană superioară, sub unghiul maxilarului; datorită mușchiului sternocleidomastoidian poate apărea bilobat; pielea este intactă, tumefacția nu e fluctuentă, limitele sînt imprecise.

Toleranța la nou-născut a unui limfangion mare este remarcabilă. Sînt posibile accidente hemoragice intrachistice spontane și la nivelul prelungirii mediastinului și planșeului bucal, cu tulburări respiratorii grave prin compresiuni.

Caracterul tumorii limfangiomatoase permite distingerea facilă de tumora de sternocleidomastoidian (mică, dură, solitară, situată în mușchi), de chistul branhial (unic, talie variabilă, ferm, dispus anterior sternocleidomastoidianului și lateral gîtului) și de angiomul gîtului.

Tratament: fiind insensibil la radioterapie și chimioterapie, necesită tratament chirurgical. Exereza totală a chistului este foarte delicată, necesitînd respectarea principalelor elemente vasculare și nervoase din regiune.

Alte localizări. Limfangioamele se pot dezvolta în țesutul subcutanat și rar în musculatura adiacentă, ca tumefacții rău delimitate, cu sediu toracic, în abdomen și la membre. Această tumefacție nu e dureroasă, e rezistentă și crește progresiv în volum.

Tratamentul este chirurgical și este discutat în funcție de prejudiciul fizic și/sau estetic determinat de limfangion.

3.18.2. BOLI VASCULARE NEMALFORMATIVE

3.18.2.1. ANEVRISME AORTICE

Sînt excepționale la copil. Etiologia este variabilă: cauze congenitale (coarctația de aortă, anomalie de dezvoltare a bulbului aortic, distrofii ale țesutului elastic—sindromul Marfan în particular, ca și sindromul Ehlers-Danlos) și cauze cîștigate (traumatisme, infecții, inflamații ca arterita cu celule gigante. Sindromul Gromberg-Strandberg cuprinde *pseudoxantoma elasticum* a pielii și tulburări ale fibrelor elastice ale mediei arteriale ca și modificări vasculare la ochi și extremități. Din punct de vedere anatomoclinic se disting anevrisme unice (de aortă toracică sau abdominală) sau multiple, (rare), de origine inflamatorie sau traumatică.

Anevrismul toracic are semiologie variabilă: uneori cu o perioadă de latență este descoperit radiologic, alteori se relevă prin dureri toracice violente, cu caracter migrator, sindrom de compresiune mediastinală (tuse, răgușeală, dispnee) sau printr-un sindrom de insuficiență cardiacă cu insuficiență aortică; mai rar, în cursul unei endocardite septice grefată pe o coarctație, atenția ne este atrasă de embolii septice multiple.

Examenul radiologic cu opacifierea baritată a esofagului arată o opacitate ce face corp cu aorta în toate pozițiile și uneori calcificări.

Anevrismul abdominal se traduce clinic prin crize dureroase abdominale și palparea unei tumori voluminoase, pulsatile și suflante.

Diagnosticul pozitiv este sugerat de datele clinice și confirmat prin echocardiografie și aortografie.

În ceea ce privește *etiologia*, coarctația de aortă se întîlnește în 37% din cazurile de anevrism toracic, acesta survenind în 10% din cazuri înainte de vîrsta de 9 ani; în geneza lui se invocă distrofia peretelui aortic, în particular o necroză chistică a mediei. Coarcatația de aortă poate face parte din sindromul Turner.

Apare în sindromul Marfan ca și în sindromul Ehlers-Danlos. Originea traumatică este rarisimă și poate releva o distrofie parietală latentă.

Anevrismul infecțios se recunoaște de regulă ca o complicație septică, de obicei endocardită bacteriană.

Prognostic, tratament. Creșterea volumului anevrismului, riscul ruturii și al emboliilor, impune cura chirurgicală a anevrismului și eventual a coarctației, prin rezecție și sutură, cu sau fără interpoziția unei proteze în zona respectivă.

3.18.2.2. VASCULITE IMUNE (angeite necrozante)

Acest termen este rezervat inflamației vaselor sanguine asociată cu necroză fibrinoidă. În funcție de calibrul vaselor afectate se definesc mai multe afecțiuni: *inflamația peretelui aortei și a ramurilor sale mari* (se întîlnește în arterita Takayashu); *afectarea arterelor mai mari, cu perete muscular* (conduce la apariția sindromului poliarteritei nodoase cu formele sale clinice: poliartrita sugarului, granulomatoza Wegener și sindromul descris de Kawasaki); *inflamația vaselor mici* (capilare, vase pre- și postcapilare) fără perete muscular (duce la apariția vasculitei Schönlein-Henoch). Afectarea vasculară este întîlnită și în alte boli de colagen, cum sînt *lupusul eritematos, dermatomiozita și sclerodermia.*

3.18.2.2.1. Boala Takayashu („boala fără puls")

Se întîlnește rar în practica pediatrică (1 caz întîlnit în Clinica I.O.M.C.) și se caracterizează prin panaortită segmentară, cu interesarea aortei și a ramurilor ei mari; i se poate asocia o dilatație anevrismală.

Stenoza ramurilor arcului aortic poate merge pînă la ocluzie totală („boală fără puls"). Spre deosebire de coarctația aortei, în sindromul de arc aortic (Takayashu) pulsul lipsește la radiale și este prezent la femurale („coarctație inversă").

Anatomie patologică: peretele aortei devine îngroșat cu aspect de tub rigid în timp ce lumenul se micșorează prin asocierea de fenomene trombotice. Este o panarterită inflamatorie care evoluează spre scleroză: leziunile predomină pe adventice, debutînd ca un granulom inflamator și ulterior evoluează spre scleroză cicatricială; media prezintă zone de necroză și o degenerescență a fibrelor elastice; intima are semne de îngroșare marcată. Se supraadugă de obicei, pe ramurile aortice, o tromboză vasculară.

Etiologia este încă misterioasă; majoritatea autorilor consideră că este vorba de o boală autoimună; intradermoreacția la PPD este adeseori pozitivă (85%).

Clinic. Este mai frecventă la fete (90%) decît la băieți. Boala se poate manifesta din copilărie. Asociază două categorii de manifestări: *generale „sistemice"* ce țin cîteva săptămîni inaugurînd boala și care pot ulterior evolua în pusee; febră de importanță variabilă, astenie, anorexie, tahicardie, la care se pot asocia dureri în teritoriul vascular interesat, eritem polimorf, eritem nodos, pleurezie, pericardită; biologic există un sindrom inflamator cu anemie, hiperleucocitoză cu polinucleoză și uneori eozinofilie; accelerarea VSH, hiperfibrinemie; hiper-alfa$_2$-globulinemie și hiper-gammaglobulinemie; antistreptolizinele serice pot fi crescute; celule L.E., anticorpii antinucleari, factorul reumatoid sînt deseori prezenți. *Manifestările viscerale* survin prin atingerea vasculară din cursul puseelor „sistemice". Atingerea oculară este frecventă, cu reducerea acuității vizuale prin ischemie retiniană, cataractă, microanevrisme retiniene, atrezie de iris. Se mai observă: manifestări cerebrale cu cefalee, sincope, convulsii, surditate, alterări electroencefalografice; pulsul carotidian diminuat sau absent; ischemia membrelor superioare cu senzația de furnicături sau crampe (apar la efort și dispar cu el); pulsul radial diminuat sau abolit.

Alte manifestări sînt notate: atingere coronariană tradusă prin dureri, tulburări de ritm; atingere renală ce stă la baza hipertensiunii arteriale.

Diagnostic: varietatea bolii, absența criteriilor patognomonice fac diagnosticul dificil. Este necesară excluderea homocistinuriei și pseudoxantomul elastic (ce pot da obliterări vasculare arteriale), a periarteritei nodoase, bolii Kawasaki.

Prognostic: Tratament: evoluția nu este bine cunoscută la copil; corticoterapia are rezultate variabile, ca și anticoagulantele. Arterectomia sau nefrectomia poate fi necesară în caz de obliterare arterială.

3.18.2.2.2. Sindromul Wegener (granulomatoza Wegener)

Definiție: vasculită imună cu leziuni granulomatoase distructive care interesează vasele mici ale tractului respirator superior și plămînii, la care se asociază leziuni de glomerulonefrită focală sau segmentară.

Histologie: leziunile vasculare sînt necrozante, granulomatoase și interesează atît arterele cît și venele.

Etiologie: cauză necunoscută, dar ca și în cazul bolii Takayasu se consideră că este vorba de o reacție de hipersensibilitate la un antigen necunoscut.

Clinic: nasul, sinusurile și căile respiratorii sînt primele atinse: rinoreea purulentă persistentă, ulcerațiile nazale, dureri sinuzale se întîlnesc frecvent. Leziunile sînt progresiv distructive. Ulcerații nasofaringiene și perforațiile septului nazal pot apărea după distrucții importante. Aceste semne pot fi neglijate la debut și numai persistența și extensia tulburărilor obligă la diagnostic, care se pune la un interval de la cîteva luni la cîțiva ani de la debut. Complicațiile infecțioase sînt frecvente.

Interesarea pulmonară se traduce prin tuse, hemoptizii, dispnee și dureri toracice. Radiologic, se constată opacități bilaterale, nesistematizate, cu aspect pseudotumoral sau excavate, respectînd vîrfurile.

Trombozele arteriale creează imagini de infarct Laennec. Apariția interesării renale este relativă prin hematurie și insuficiență renală ce se agravează progresiv. Hipertensiunea arterială este prezentă în 25% din cazuri. Ochiul este atins adeseori, sub forma extensiei directe a granulomului facial spre planșeul orbital și ca atingeri ale retinei, corneei, tractului uveal, corpilor ciliari; atingerile neurologice se întîlnesc în 25% din cazuri prin prinderea nervilor cranieni de către granuloame sinuzale sau presinuzale ca și granuloame meningeene sau intracerebrale etc.

Leziunile cutanate sînt prezente sub formă de papule, vezicule și ulcerații. Trombozele vasculare sînt responsabile de necrozele cutanate.

Artritele sînt frecvente și survin în evoluția obișnuită a bolii. Miocardita și pericardita se pot întîlni.

Diagnostic: boala poate fi suspectată clinic pe asocierea tabloului clinic constînd din afectarea căilor aeriene superioare și inferioare întovărășind atingerea renală. Diagnosticul se confirmă prin demonstrarea leziunii histopatologice de vasculită necrozantă granulomatoasă după prelevarea de biopsii din mucoasa nazală.

Prognostic: este rezervat ca urmare a evoluției rapid progresive a leziunilor renale; distrucțiile tisulare de la nivelul căilor respiratorii superioare desfigurează bolnavul.

Tratament: corticoterapie și imunosupresive (ciclofosfamidă și azotioprină).

3.18.2.3. BOALA KAWASAKI (sindrom adeno-mucocutanat mucocutaneus lymph node syndrome)

Din 1967 de cînd a fost descrisă în Japonia, pînă la sfîrșitul lui 1978 au fost comunicate mai mult de 18.000 cazuri în această țară. Letalitatea este de 1% și cele mai multe cazuri autopsiate aveau anevrism și tromboze cerebrale. Anevrismele coronare s-au găsit la 10% din cazurile la care s-a făcut angiografie coronară.

Semne clinice: sînt similare cu ale unei boli febrile cu exantem (ca scarlatina, rujeola) cu deosebirea că modificările coronare pot produce moarte subită.

Vîrsta apariției bolii este de 6—8 luni la băieți și 9—11 luni la fete. Riscul de deces este foarte mare la copiii de sex masculin cu vîrsta de mai puțin de 12 luni. Cei ce se vindecă pot rămîne cu sechele cardiace.

Nu se știe dacă boala este infecțioasă sau nu.

Simptomul principal este febra 38°—40°, de etiologie necunoscută, ce ține 1—3 săptămîni. Se însoțește de roșeața buzelor și a cavității bucale, limba smeurie (hipertrofia papilelor linguale) și uneori tumefacția dureroasă a ganglionilor cervicali. Buzele sînt uscate, erodate, fisurate.

În a 3-a și a 5-a zi apare o erupție maculo-eritematoasă care este polimorfă și începe de obicei pe extremități. Începe cu roșeața pronunțată a palmelor și plantelor și se extinde pe trunchi în 2 zile. Mîinile și picioarele se tumefiază ca în degerături (edem indurativ). Leziunile cutane dispar în 10 zile. În a 2-a săptămînă de boală începe o descuamație periunghеală și pe vîrfurile degetelor de la mîini și picioare. Alte semne sînt: semne de miocardită, pericardită, diaree, artralgii sau artrită, colecistită.

Semne de laborator: leucocitoză cu deviere la stînga, anemie ușoară, trombocitoză, V.S.H crescut, proteina C reactivă, alfa$_2$-globuline crescute, titrul ASLO scăzut, IgA, IgM și IgE crescute, complementul crescut, complexe imune cu antigen necunoscut, proteinurie și piurie datorate uretritei.

Modificări E.C.G.: tahicardie sinusală; PR prelungit; QT prelungit; S-T supra-sau subdenivelat; unde T turtite; undele Q anormale (în conducerile I, AVI și precordiale) ce reflectă necroza sau fibroza miocardică prin stenoza coronariană.

Angiografia arată anevrisme sau stenoze ale arterelor coronare (mai rar arterele brahiale și iliace).

Tratamentul cu aspirină 50—100 mg/kg/zi. Incidența anevrismelor este mai mare la cei tratați cu prednison decît la cei tratați cu aspirină.

Recent s-a întrebuințat și flurbiprofenul.

Moarte subită prin infarct miocardic (0,15—1% din cazuri).

Boala a fost descrisă și în S.U.A., Australia și Europa.

Nu se știe dacă boala Kawasaki este o entitate anatomopatologică. Se studiază relațiile ei cu poliarterita nodoasă, angeita de hipersensibilitate și cu sindromul toxico-septic (toxic-shock syndrome — TSS —), care este asociat cu o infecție locală cauzată de un stafilococ din grupul fagic I, producător de o toxină epidermică. Acest sindrom se manifestă brusc cu hipertermie, cefalee, hipotensiune, diverse manifestări viscerale, stare confuzională și o erupție congestivă urmată de descuamație palmoplantară.

Etiologia virală este probabilă; s-au izolat particule asemănătoare cu rickettsiile — la microscopul electronic — în biopsiile cutanate și ganglionare.

Boala poate fi asociată cu antigene de histocompatibilitate mai frecvente la Japonezi (H.L.A — B W_{22}J2), care ar controla susceptibilitatea la această boală.

Patogenia nu este cunoscută; se admite prezența unor complexe imune circulante (nivel crescut de IgE serice).

3.18.2.4. BOLILE VASCULARE ARTERIOSCLEROTICE

Sînt foarte rare la copil. Ele apar totuși în *progeria* și în *hiperlipidemia cu xantomatoză* (sindrom Müller-Harbitz). Stadiul preclinic al acestei boli poate apărea de la vîrsta de copil.

3.18.2.5. SINDROMUL ORTOSTATIC

Este relativ frecvent la pubertate, dar poate fi recunoscut și la 3 ani; sexul feminin este mai frecvent atins.

Simptome și semne: tulburarea majoră este reprezentată prin vertij adevărat sau fals, cu pierderea stării de conștiență. Se pot întîlni cefalee, acufene, dureri abdominale. Duce cu timpul la senzația de frică, cu împiedicarea activității psihice și intelectuale, jenînd școlaritatea.

Diagnosticul: se bazează pe faptul că aceste tulburări apar cînd copilul trece de la poziția orizontală la cea verticală și cînd această trecere este bruscă.

Testul Schellong modificat de Schmidt-Voigt cu măsurarea tensiunii arteriale și a pulsului în poziția orizontală și verticală arată în sindromul ortostatic o diminuare a tensiunii diferențiale prin scăderea maximei și de obicei creșterea minimei, cu tahicardie, mai rar colaps (la pacientul normal tensiunea maximă rămîne nemodificată și cea minimă crește cu 5—10 mm Hg).

În ceea ce privește etiologia, există o hipotensiune ortostatică pasageră care survine după boli ce au obligat pacientul să stea culcat mult timp, la cei ce au primit hipotensoare, neuroleptice, diuretice benzotiazidice; există și hipotensiune ortostatică cronică ce poate fi secundară (siringomielobulbie, disautonomie familială, porfirie, feocromocitom, sindrom Maffucci etc.) și primitivă (cea mai frecventă).

Tratament: se preconizează dihydro-ergotamină în picături sau comprimate, în doză de 1,5—5 mg/zi în 2 prize, timp de 3—8 săptămîni; de obicei tulburările dispar în 3—6 săptămîni în marea majoritate a cazurilor, dar recidivele sînt posibile.

3.18.2.6. ISCHEMIA ACUTĂ A UNUI MEMBRU

Este o problemă rară în pediatrie. Se traduce printr-o durere brutală cu senzația intensă de răcire, pareză sau paralizia membrului. La examenul clinic, pielea este lividă, rece și insensibilă; presiunea mușchilor ischemiați este dureroasă; venele sînt goale de sînge; pulsul distal este abolit. Utilizarea aparatelor cu efect Doppler permite precizarea opririi fluxului sanguin arterial și sediul acesteia.

Diagnosticul trebuie să răspundă la: circumstanțele etiologice (de exemplu după cateterism al arterei femurale); tabloul clinic trebuie bine precizat; arteriografie de urgență. Obliterarea arterei prin tromboză se face după traumatisme (cateterismul arterei femurale pentru angiografie) sau după injectarea intraarterială de soluții medicamentoase. Trombozele netraumatice sînt rare și se observă în caz de policitemie (secundară unei cardiopatii congenitale), arterite (boala Kawasaki, boala Takayasu), malformații arteriale (anevrisme cu tromboze locale) și mai rar în deficitul de antitrombină III.

Antitrombina III e o proteină plasmatică sintetizată de ficat, ce inhibă trombina și neutralizează factorii IX, X, XI activați; este cofactorul heparinei. Antitrombina III este cel mai bun agent fiziologic de protecție contra trombozelor. Deficitul său este de obicei dobîndit (în coagulări intravasculare, insuficiență hepatică și viroze) și mai rar — constituțional și familial (transmitere dominantă).

Tratamentul de elecție al deficitului acestui factor este reprezentat de anti-vitaminele K. Heparina e contraindicată.

Obliterarea arterială prin embolie se întîlnește în endocardita bacteriană, stenoza mitrală și mixomul auricular drept, miocardite acute etc.

Tratament: cel medical presupune perfuzie venoasă continuă de heparină în doză de 5 mg/kg corp și pe zi, sub controlul timpului Howell (care trebuie să se prelungească de 2—3 ori, față de un martor normal) și infiltrația locală cu novocaină 1%; antiseptice; heparina este contraindicată în caz de deficit de antitrombină III. Tratamentul chirurgical se impune dacă tulburările clinice nu dispar în cîteva ore de la terapia medicală și cu atît mai mult cu cît se agravează apărînd riscul de necroză ce conduce la amputație. În caz de obliterare arterială prin tromboză sau embolie, se procedează la ablația cheagului pe sonda Fogarty.

Este posibil ca tromboliticele (urokinaza, streptokinaza) să permită evitarea intervenției, dar folosirea acestora nu e codificată în pediatrie, indicațiile lor fiind excepționale.

3.18.2.7. FLEBITELE MEMBRELOR

Considerate mult timp ca excepționale, flebitele la copil nu sînt bine cunoscute.

Etiologia: cuprinde 3 factori determinanți: stază, leziune endotelială și hipercoagulabilitate. Flebitele „chirurgicale" sînt rarisime, observate după apendicectomii, cura herniei sau ectopiei testiculare, sau alte intervenții. Flebitele „medicale" de origine infecțioasă sînt rare după epoca antibioticelor; ele pot fi cauzate clasic de ferba tifoidă, osteomielită, miozită stafilococică sau alte infecții.

Flebitele secundare perfuziilor venoase pe cateter nu sînt excepționale, în special la sugar. Perfuzia într-o venă superficială safenă sau cefalică nu determină decît rar o flebită, în timp ce atingerea trunchiurilor profunde determină o inflamație venoasă prin extensia din aproape în aproape făcută de cateter.

Trombozele venoase periferice pot apărea și la copil în mod spontan; dar de cele mai multe ori ele apar în legătură cu factorii de risc: infecții (ex.

tromboza de sinus), policitemie (M.C.C. cianogenă), lupus eritematos diseminat.

Recent, trombozele arteriale și venoase multiple prin deficit de antitrombină III au fost raportate la copil. Acest deficit familial (transmisie autosomal dominantă) se asociază cu hipertrigliceridemie și se traduce prin accidente tromboembolice ce debutează după vîrsta de 10 ani.

Simptome, semne: în faza acută discreția semnelor ne obligă să fim atenți în caz de intervenție chirurgicală sau evoluția unui sindrom infecțios.

Tabloul clasic de *flegmatia alba dolens* de la adult este rar observat la copil. Primul semn este durerea spontană sau provocată la nivelul membrului în special la nivelul moletului.

La examenul fizic se constată căldură locală, durere provocată de dorsoflexia piciorului (semnul Homans). Febra și accelerarea pulsului sînt interpretate dificil în faza postoperatorie sau în contextul infecțios.

În stadiul mai avansat, apare edemul unilateral al membrului. Uneori, tabloul asociază durere locală vie, stare de șoc, edem important și semne de ischemie acută (cianoză, răcirea cutanată, diminuarea sensibilității și pulsului). Sechelele sînt regula, cu edem cronic al membrului, rețea venoasă superficială varicoasă, alungirea osoasă a membrului interesat prin creșterea presiunii venoase.

Varicele și/sau alungirea membrului necesită flebografie, ce demonstrează sediul trombozei și dezvoltarea circulației colaterale de suplceere, eliminînd angiodisplazia congenitală.

Complicații: după cateterism venos, poate apărea o flebită supurată, cu febră și hemoculturi (+), ce poate evolua cu embolii pulmonare septice sau cu endocardită bacteriană.

Tratament: în faza acută se indică anticoagulante (heparina) intravenos — 5 mg/kg/zi, apoi antivitamine K *per os*, sub controlul timpului Howell; în caz de *flegmatia coerulea*, aponevrotomie cu eliberarea circulației arteriale comprimate de masele musculare infiltrate de edem și eventual, trombectomie. În faza de sechele, se încearcă corectarea membrului alungit prin prinderea cu agrafă a cartilajului de conjugare și eventual alungirea chirurgicală a tibiei controlaterale.

Ca tratament preventiv, se recomandă evitarea cateterizării venelor profunde și utilizarea perfuziei pe ac într-o venă epicraniană sau într-o venă superficială fină.

3.18.2.8. VARICELE MEMBRELOR

Sînt dilatații localizate ale venelor, rar întîlnite la copil.

Circumstanțe de descoperire: sînt variabile. Varicele pot fi latente, identificarea lor făcîndu-se la un examen sistematic complet. Alteori se revelează prin senzația de greutate sau tensiune în membru, crampe, tulburări trofice cutanate sau o flebită varicoasă.

Identificarea varicelor se face prin examenul pacientului în poziția culcată și verticală, înainte și după tuse (ce poate exterioriza varicele), eventual după aplicarea unui garou dedesubtul articulației genunchiului, ce le poate pune în evidență. Varicele se prezintă sub formă de cordoane albăstrui

de calibru neregulat, sub piele, vizibile și palpabile. Nu pun probleme de diagnostic diferențial pe motivul culorii albăstrui și caracterul depresibil la palparea unidigitală.

Varicele secundare sînt cele mai frecvente; caracterul secundar se bazează pe constatarea alungirii osoase a membrului făcînd sau nu parte din sindromul Klippel-Trenaunay. Examenul poate recunoaște o displazie vasculară a membrului atins. În favoarea unei displazii militează prezența unui nev sau angiom cutanat, hiperemie a membrului. Tipul de angiodisplazie este variabil: fistulă arteriovenoasă congenitală directă sau prin intermalformații de trunchiuri venoase profunde.

Afecțiunile acute responsabile de varice sînt de două tipuri: fistule arteriovenoase posttraumatice care sînt rare; tromboflebitele constituie cauza majoră de varice.

Varicele esențiale (primare) sînt rare la copil, presupun predispoziția familială și/sau un factor favorizant (picior plat etc.). Varicele pot fi unilaterale sau bilaterale. Insuficiența valvulară venoasă este precizată prin proba Sicard (proba la tuse), Trendelenburg sau Rima-Trendelenburg și permebilitatea trunchiurilor profunde prin proba Perthes.

Proba Sicard pune în evidență insuficiența valvulei ostiale a safenei interne: copilul fiind culcat, tusea declanșează o ondulație ce se propagă de-a lungul safenei pînă la gambă.

Insuficiența cronică venoasă e o raritate la copil; cînd apare (varicoză, insuficiență venoasă profundă), trebuie să ne gîndim la malformații congenitale (ca factor etiologic); de exemplu, sindromul Lodin, cu agenezie congenitală a valvelor venoase, se manifestă printr-o insuficiență venoasă bilaterală cu edeme la glezne, ce apare la pubertate.

Diagnosticul de varice esențiale se suspectează cînd lipsește alungirea membrului și sînt eliminate cauzele determinante pentru cele secundare.

Tratamentul este conservator cu igienă locală riguroasă; evitarea poziției de stat în picioare, cure termale.

3.18.3. TULBURĂRI VASOMOTORII ALE EXTREMITĂȚILOR

3.18.3.1. ACROSINDROAME VASCULARE PERMANENTE

Presupun tulburări permanente, ce au ca substrat o hipotonie venulară cu stază capilară și o deschidere continuă a anastomozelor arteriovenoase, mai numeroase ca la normal.

3.18.3.1.1. Livedo

Se caracterizează printr-o rețea violacee determinată de stază sanguină venulară în plexurile cutanate superficiale și profunde. Apare ca o rețea albăstruie cînd pielea este expusă la frig și care devine roșie-purpurie la cald; rețeaua e delimitată de zone circulare sau ovalare de piele normală. Se întîlnește cel mai frecvent la membre, dar poate fi și generalizată.

S-au descris clasic: cutis marmorata, declanșată la frig, în special la nou-născuți și sugari; livedo reticular idiopatic permanent care se asociază

uneori cu acrocianoză; livedo reticular simptomatic, în leziuni inflamatorii vasculare și perivasculare, în raport cu colagenoze.

3.18.3.1.2. Acorigoza

Sub acest nume dat de Comel, se descrie o senzație permanentă de frig la extremități cu hipotermie locală, dar fără paloare sau cianoză. Poate fi constituțională sau acută și secundară angiopatiilor diverse.

3.18.3.1.3. Acrocianoza. Eritrocianoza

• *Acrocianoza.* Este definită ca o cianoză permanentă a extremităților și în particular a mîinilor. Poate fi esențială sau familială și survine înainte de pubertate; există în această boală un teren particular cu instabilitate neurovegetativă, cu răspuns anormal la temperatura exterioară.

• *Eritrocianoza.* Este localizată supramaleolar și se traduce prin colorația roșie ce virează în albastru sub influența frigului umed. De fapt acrocianoza și eritrocianoza sînt asociate, ele fiind două aspecte ale aceleiași tulburări funcționale circulatorii (încetinirea circulației la plexurile venoase subcutanate și într-un pat capilar anormal dilatat).

Simptome și semne: acrocianoza e mai frecventă la fete (75%) și se traduce printr-o cianoză permanentă și uniformă a extremităților. Atinge cu predilecție mîinile, cianoza fiind maximă la pulpa degetelor, unghii și dosul mîinilor. Interesează mai rar picioarele, urechile și pomeții. Este indoloră, se accentuează la frig, nu are accese paroxistice ca în Raynaud. Obiectiv se observă o diminuare a căldurii locale și o infiltrație a tegumentelor, fără tulburări trofice. Eritrocianoza presupune o infiltrație edematoasă și adipoasă a regiunii supramaleolare, colorație roșie și care devine albăstruie la expunerea la frig.

Diagnosticul se pune pe examenul clinic și pe capilaroscopie.

Tratament. Evoluție. Există tendință spontană de ameliorare cu căsătoria și sarcina; multiplicitatea tratamentelor propuse demonstrează ineficacitatea lor. Singura măsură utilă este evitarea expunerii la frig.

3.18.3.2. ACROSINDROAME VASCULARE PAROXISTICE

3.18.3.2.1. Sindromul Raynaud

Este excepțional la copil. Poate fi secundar unor cauze diverse, dar și idiopatic. În acest sindrom se realizează mari tulburări vasomotorii la nivelul extremităților care evoluează în două faze: sincopală (de vasoconstricție arteriolo-metaarteriolară generatoare de ischemie) și asfixică (de stază capilară generatoare de cianoză). Cînd tulburările ce definesc afecțiunea survin fără o cauză precizabilă se vorbește de boala Raynaud. Deci ischemia paroxistică a degetelor e secundară unei boli vasculare organice, sau unor boli generale sau locale, tulburările sînt încadrate sub numele de sindrom Raynaud.

Simptome. Semne. Fenomenul Raynaud interesează de obicei mîinile și picioarele, excepțional nasul; este declanșat de frig și excepțional de căldura locală. Forma tipică evoluează prin accese de la cîteva minute la o oră, cu două faze: sincopală ce debutează brusc prin colorația albă a degetelor, cu amorțire, piele rece, diminuarea sensibilității la tact, înțepături și care progresează de la extremitatea degetelor spre mînă sau picior; apoi faza cianotică, ce apare după un interval variabil de la cîteva minute la o oră și se traduce prin colorația violacee ce se întinde progresiv în sens invers fazei precedente (de la bază spre vîrful degetelor) și se însoțește de senzația de zvîcniri penibile cu edematiere locală. Există și forme sincopale și cianotice pure.

Diagnosticul este evident prin succesiunea fazelor descrise și după expunerea la frig; ca examene complementare se indică oscilometria, termografia cutanată, rheografia, arteriografia, capilaroscopia care precizează diagnosticul și apreciază gravitatea fenomenului.

În ceea ce privește etiologia sindromului Raynaud, cauzele locale se reduc la sindromul de canal carpian care este excepțional la copil, cauze regionale ca sindromul de scalen și cauze generale cele mai frecvente ca crioglobulinemii, hipertensiunea arterială pulmonară, sindromul Ehlers-Danlos, lupus eritematos diseminat, sclerodermie, sindrom Sharp. Feocromocitomul poate da un acrosindrom unilateral (de partea tumorii).

Tulburările vasospastice de circulație ale extremităților apar și la copii cu anorexie nervoasă, care se caracterizează prin circulație hipokinetică (minut volum redus și bradicardie).

Boala Raynaud grupează ischemia paroxistică a extremităților, a cărei etiologie nu este cunoscută. Se crede că este vorba în aceste cazuri de o hiperactivitate simpatică ce explică vasoconstricția. Este mai frecventă la fetițe și la pubertate. Tulburările sînt bilaterale și simetrice.

Prognostic. Tratament. Evoluția sindromului Raynaud poate să se complice cu tulburări trofice ca apariția de escare pulpare, panarițiii, gangrene localizate. Prognosticul este rezervat, boala Raynaud constituie o infirmitate.

Tratamentul este rar etiologic: rezecția unei coaste cervicale asociată unei scaletomii; tratamentul colagenozei. Se recomandă protejarea mîinilor de frig, antiseptice, simpatolitice, sau parasimpatolitice, deși rezultatele sînt decepționante (Tolazolin 1 tb de 25 mg la 6—4 ore/zi). Indicația de simpatectomie cervicală este excepțională.

3.18.3.2.1. Eritromelalgia

Acest sindrom a fost descris de Weir Mitchell în 1878 și este rar la copil. Este considerat ca o vasodilatație bruscă, activă, a extremităților interesate și e posibil ca hipertonia arteriolelor precapilare să devieze sîngele spre shunturi arteriovenoase profunde, realizînd o ischemie cutanată relativă.

Simptome și semne: tulburarea evoluează în crize ce pot fi declanșate de expunerea la cald ca și la frig; la fel, exercițiul fizic, episoadele febrile pot induce criza. Temperatura cutanată singură poate declanșa criza, „punctul critic" fiind 31°C. Sînt interesate de obicei picioarele, unde bolnavul are senzația de căldură, pulsatilitate; extremitatea este infiltrată, roșie și caldă. Căldura agravează crizele și frigul le ameliorează în cele mai multe cazuri.

Sfîrșitul accesului survine la timp variabil, de la cîteva minute la cîteva ore. O descuamație superficială poate să se producă ulterior.

Diagnosticul se pune pe caracterul crizelor; în ceea ce privește etiologia, formele secundare nu se întîlnesc la copil, ci forma idiopatică, aparent primitivă, în care se pare că joacă rol factorul psihic — pacienții avînd o constituție isterică.

Prognostic. Tratament: crizele prin frecvența lor (20—30 pe zi) pot fi invalidante. Au fost propuse diverse medicații ca aspirină, hidantoină și mai recent propranolol.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BACHMANN K. D., EWERBECK H., JOPPICH G., KLEIHAUER E., ROSSI E., STALDER G. R. — Pädiatrie in Praxis und Klinik. Editura Springer—Berlin—Heidelberg—New York, 1978.
2. CHRISTIAN C. L. — Vasculitis syndromes; Clinical and experimental models. *Am. J. Med*, 1976. 61; 880.
3. FRANCO A., CARPENTIER P. — La pathologie iatrogène angéiologique, *Rev. Prat.*, 1980. 30; 1955.
4. HATRON P. J. — Maladie de Horton. *Rev. Prat.*, 1980. 30; 1897.
5. GODEAU P. — Maladie de Horton, problème d'actualité, *Sem. Hóp.* Paris, 55; 347, 1979.
6. GODEAU P. — Les angéitis necrosantes *Rev. Prat.*, 1980. 30; 1869.
7. MOSS J. — Heart Disease in infants, children and adolescents 2-end Ed., Baltimore, 1977, p. 460—481.
8. NELSON W. E. — Textbook of Pediatrics, Eleventh Ed., W. B. Saunders New York, Toronto, London, 1979.
9. PERELMAN R. — Pediatrie pratique, Edit. Maloine Paris, 1977.

LISTA DE ABREVIERI

AC = alura cardiacă
acc = acentric
ACG = apexocardiogramă
ACTH = hormon adrenocorticotrop
A = adenină
a.d. = autosomal dominant
AD = atriul drept
ADH = hormon antidiuretic
ADN = acid dezoxiribonucleic
ADNc = ADN complementar
ADP = adenozindifosfat
Ao = aorta
AP = artera pulmonară
a.r. = autosomal recesiv
ARJ = artrita reumatoidă juvenilă
ASLO = antistreptolizina „O"
ARNm = acid ribonucleic mesager
ARNr = acid ribonucleic ribosomal
ARNt = acid ribonucleic de transfer
AS = atriul stîng
AV = atrioventricular
BD = bilirubină directă
BDA = boala diareică acută
BI = bilirubină indirectă
Bloc A-V = bloc atrioventricular
B.r.d. = bloc de ramură dreaptă
B.r.s. = bloc de ramură stîngă
C = citozina
CARM = carotidogramă
CAV = canal atrioventricular
CDI sau **CID** = coagulare diseminată intravasculară
CMB = concentrație minimă bactericidă
CMI = concentrație minimă inhibitorie
CMO = cardiomiopatie obstructivă
CPAP = continous positiv airway pressure
CSR = corticosuprarenală
CT-scan = tomografie computerizată
Dc = debitul cardiac
DIV_dd = dimensiunea internă, a ventriculului stîng în diastolă
DIV_ss = dimensiunea internă a ventriculului stîng în sistolă
DRI = detresă respiratorie idiopatică
DSA = defect septal atrial
DTD = doza totală de digitalizare
DSV = defect septal ventricular
ECG = electrocardiogramă
EEG = electroencefalogramă
EP = edem pulmonar
EST sau **ET** = exsanguinotransfuzie
EUN = enterită ulceronecrotică
Ex.A = extrasistolă atrială
Ex.V = extrasistolă ventriculară
FC = frecvența cardiacă
FCG = fonocardiografia
FCO = fixarea complementului
FE = fracția de ejecție ventriculară stîngă
FO = fund de ochi
FTA-ABS = fluorescent treponemal antibody absorbtion test
GNA = glomerulonefrită acută
G-6-PD = glucozo-6-fosfat dehidrogenază
G = guanină
GD = glicozizi digitalici
HTA = hipertensiune arterială
HAD = hipertrofie atrială dreaptă
HAP = hipertensiunea arterială pulmonară
HAPE = hipertensiune arterială pulmonară esențială
HAS = hipertrofie atrială stîngă
HC = hipertiroidism congenital
HCO_3 = anion bicarbonic
Hbα = hemoglobina alfa
HI = hemoglutinoinhibare
HIC = hipertensiune intracraniană
HLA = Human Leucocyte Antigens (antigene de histocompatibilitate)
HTSI = human thyroid stimulating immunoglobine
HVD = hipertrofie ventriculară dreaptă
HVS = hipertrofie ventriculară stîngă
i = izocromosom

IC = insuficiența cardiacă
ICC = insuficiența cardiacă congestivă
IM = insuficiența mitrală
IRA = insuficiența renală acută
ITS = intervale de timpi sistolici
ITU = infecția tractului urinar
IVPAP = întoarcerea venoasă pulmonară anormală parțială
IVPAT = întoarcere venoasă pulmonară anormală tolal
LATS = long-acting-thyroid stimulator
LEC = lichid extracelular
LES = lupus eritematos sistemic
mar = marker
mat = matern
MCC = maladie congenitală cardiacă
MDF = factor depresiv miocardic
MMH = maladia membranei hialine
MPZ = mucopolizaharide
NBT = nitroblautetrazoliu
NN = nou-născut
p = brațul scurt al cromosomului (petit)
PA = posteroanterior
PAP = presiune arterială pulmonară
pat = patern
PaO_2 = presiunea parțială a oxigenului arterial
PCA = persistența canalului arterial
PCO_2 = presiunea parțială a bioxidului de carbon
PK = piruvat-kinaza
PDF = produși de degradare ai fibrinei
PMN = polimorfonucleare
Proiecția PA = proiecția posteroanterioară
Proiecția OAD = proiecția oblică anterioară dreaptă
Proiecția OAS = proiecția oblică anterioară stîngă
PGE = prostaglandina E
PPE = perioada de preejecție
PTI = purpură trombopenică idiopatică
PVC = presiunea venoasă centrală
q = brațul lung al cromosomului
r = cromosom în inel (Ring chromosom)
RAA = reumatismul articular acut
s = cromosom satelit
SA = stenoză aortică
SDA = sindrom de deshidratare acută
shunt D-S = shunt dreapta-stînga
shunt S-D = shunt stînga-dreapta
Sindromul LGL = sindromul Lown-Ganong-Levine
Sindromul WPW = sindromul Wolf-Parkinson-White
SNC = sistemul nervos central
SP = stenoză pulmonară
T = timidină
TA = tensiune arterială
TAC = trunchi arterial comun
TEV = timpul de ejecție ventriculară
TEVS = timpul de ejecție ventriculară stîngă
Thy K = timidina-kinază
TBG = thyroid binding globulin
TORCH = toxoplasmoză, rubeolă, citomegaloviroză, herpes
TSH = thyroid stimulating hormone
T_3 = triiodotironină
T_4 = tiroxină
TAC = trunchi arterial comun
TPSV = tahicardie paroxistică supraventriculară
VAT = ventricular activation time (timpul de activare ventriculară)
VATER, sindrom = vertebral defect, anal atresia, trahesoeofagian fistula, radial dysplasia, renal defects
VACTEL, sindrom= vertebral, anal, cardiac, tracheal, esophageal aud limb
VCF = viteza de scurtare circumferențială a fibrei miocardice
VCG = vectocardiografia
VCI = vena cavă inferioară
VCS = vena cavă superioară
VD = ventriculul drept
VDRL = veneral disease research laboratory
VES = Volumul de ejecție sistolică
VG = Vîrsta gestațională
VS = ventriculul stîng
Z_I = zgomotul I
Z_{II} = zgomotul II
Z_{III} = zgomotul III
Z_{IV} = zgomotul IV
− = cromosom pierdut
+ = cromosom supranumerar

INDEX ALFABETIC

A

Abces cerebral 624
Aberații cromosomale 125, 180, 1062
Abdomen, nou-născut *217*, 325, *474*
Accident cerebral 459
Accidente respiratorii 459
Acidemia isovalerică 145
— propionică 145
Acid dezoxiribonucleic (ADN) 26, 153, 161
— dextrogir 30
— funcții 29
— mitocondrial 31
— replicare 29
— lipotechoic 951
Acid ribonucleic (ARN) mesager 38, 71
— ribosomal 40
— transfer 40
Acid nicotinic 1029
— para-aminosalicilic 1029
Acidoza 262, 409, 874, 934, 847
Aciduria arginino-succinică 145
— orotică 145
Acorigoza 1079
Acrocianoza 211, 296, 1079
Acromegalia *1052*
Acrosindroame vasculare 1078
Actina 696
Activitatea fizică 1027
Adams-Stokes, sindrom 757
Adaptarea endocrină, nou-născut 173, 183
— hematologică, nou-născut 183
Adaptarea imunologică, nou-născut 183
— termică, nou-născut 183
Addison, boala *1052*
Adenomatoza endocrină multiplă 142
Adiponecroza subcutanată 200
Adrenalina 867, 869, 881
Agenezie 129
Ajmalina 766
Albumina umană 877, 880
Alcaptonuria 23, 584, 1054
Alcool 127, 128, 587, 588, 1063
Alele 34
Alfa-1-antitripsina 160, 342
Alfa-metildopa 1042, 1048
Alimentația, nou-născut 224—243
— contraindicații 234
— cu biberonul 235
— cu sonda 236
— laptele de vacă 227
— laptele uman 227
— naturală 230
— necesar de grăsimi 227
— — — hidrocarbonate 228, 238
— — — proteine 228, 238
— nevoi energetice 225
— parenterală 237
— prematur 226, 238
— preparate de lapte 237
— săruri minerale 228
Alimentația, sonda nasogastrică 286
— soluții de aminoacizi 239
— vitamine 229
Alupent 865, 935
Ambiguitate sexuală 218, 358
Amfotericina B 787
Amigdalectomia 960
Amine simpatomimetice 867
Aminopterina 84
Amiodarona 767, 776, 777
Amniocenteza 144, 174
Amnioscopia 174
Amniofetografia 148
Ampicilina 348, 871
Androgeni 84
Anemia 183—184, 257, 344, 937
— Fanconi 117
Aneuploidie 78
Anevrism aortă 1071
— cirsoid 1066
Angeite necrozante 1072
Angiocardiografia 553, 570
Angiomatoza telangiectazică Rendu-Osler 1060
Anomalii ano-rectale 422
Anomaliile de arc aortic 705
Anomalii ale cromosomilor autosomali *89—108*
Anomaliile cromosomilor sexuali 109—116
— genetice în bolile cardiovasculare *130—134*
— — — — hematopoietice 116
— — și cancerul *116*
Anomalii de poziție ale inimii 711
Anomalii gonosomice 116
— monogenice 47
— musculare 1061
— scheletice 1061
Antecedente prenatale 459
Antiaritmice 764
Anticodon 33, 40
Anticonvulsivante 588
Anticorpi anti-Rh 234
— monoclonali 161
Antimitotice 127
Antimoniu 1059
Antistreptolizina 0 952, 956
Apexocardiograma 531
Aplazia cutanată 213
— pericardului 832
Apgar, scor 194, 195
Apnee 192, 215, 279, 292, 416
Apneea idiopatică 271
Arborele genealogic 138
Aritmii (vezi ritm cardiac, tulburări)
Artera ombilicală unică 217
— subclaviculară dreaptă aberantă 706
Arterioscleroza 1019
Artrita bacteriană 974
— reumatoidă juvenilă 974, *1050*
Ascita 218
Asfixia 191, 195, 261
ASLO, test 972, 980
Asociații genetice 60, 122
Aspartil-glicosaminuria 145
Aspirația traheală 277
Aspirina 234, 819, *976*
Ataxia Friedreich 813, 814, *1055*
— intermitentă 145
Atenuator 34
Ateroscleroza 1019—1030
— anatomie patologică 1020
— etiopatogenie 1021
— factori de risc coronarian 1024
— hipercolesteroloproteinemiile 1022
— hipertrigliceridemia 1023
— profilaxie 1027
— tratament 1029
Atrezia anală 107
— choanală 419
— de esofag 319
— jejunală 322
— ostială a coronarei 817
Atrezia rectală 322
— tricuspidiană 647
Atriul unic 677
Atropina 863, 946
Autosomal dominant 49
— recesiv 48

B

Baia, nou-născut 223
Baze pirimidinice 27
— purinice 27
Beckwith-Wiedemann, sindrom 1061
Beri-beri 1056
Blocul atrioventricular 309
Blue spells 913
Bonnevie-Ullrich, sindrom 1070
Bolile aparatului respirator, nou-născut 280—289
— boala pulmonară cronică 280
— boli pulmonare primare 301
— crizele de apnee 279
— detresa respiratorie idiopatică 270
— edemul pulmonar hemoragic 279
— fibroplazia retrolentală 282
— intubația traheală 287
— oxigenoterapia 282
— pneumonia congenitală 278
— pneumomediastin 281
— pneumotorax 281
— sindromul de aspirație pulmonară 275
— sindromul de resorbție întîrziată a lichidului pulmonar fetal 275
— ventilația artificială 285
— asistată 283
Boli cardiace, nou-născut 288—315
— boli primare miocardice 305
— cianoza 297
— coarctația de aortă 304
— diagnostic 290, 294
— examen clinic 292
— explorări paraclinice 295
— frecvență 289
— insuficiența cardiacă 307
— pneumopericardul 314
— sindromul „persistenței circulației fetale" 301, 312
— transpoziția arterelor mari 303
— tulburări de ritm 309
— persistența canalului arterial la prematurul cu DRI 310
— șocul cardiogen 313
Boli congenitale de cord 577—719
— anomalia Neuhauser 708
— anomalii de arc aortic 705
— — — poziție a inimii 704
— atrezia tricuspidiană 647
— canalul atrioventricular 671
— cardiopatii cu cianoză 612
— — fără cianoză 656

Boli congenitale de cord
— cardiopatii fără *shunt*-uri
— circulația fetală 599
— clasificare 602
— coarctația aortei 697, 782
— defectul septal atrial 656
— — — ventricular 661, 782
— diagnostic 714
— dextropoziția cardiacă 712
— dextrorotația cardiacă 713
— Ebstein (boala) 642
— fistulă aortopulmonară 688
— hipoplazia inimii stîngi 652
— întoarcerea venoasă pulmonară anormală 690
— persistența canalului arterial 679, 782
— tetralogia Fallot 616
— trilogia Fallot 625
— transpoziția de vase mari 635
— trunchiul brahiocefalic aberant 708
— — arterial comun 627
Boli metabolice congenitale 406
Bolile miocardului (vezi miocard)
Boli primare miocardice 305
Bolile tractului digestiv, nou-născut 315—327
— abdomen scafoid 325
— atrezia de esofag 319
— diaree 324
— enterocolita necrozantă 325
— examenul abdomenului 316
— — rectal 317
— fistula eso-traheală 320
— Hirschsprung, boala 322
— ileus congenital 322
— investigații laborator 317
— malformații anorectale 322
— mase abdominale 324
— meconiu 325
— obstrucție 321
— stenoză intestinală 321
— tumori 324
— vărsăturile 315
Boli ale vaselor 1064—1081
— acrosindroame vasculare 1078
— anevrisme aortice 1071
— boli arteriosclerotice 1075
— — malformative 1071
— — nemalformative 1071
— displazii angiomatoase venoase 1065
— fistule arterio-venoase 1064
— flebite 1077
— ischemia acută 1075
— Kawasaki, boala 1074
— limfangioame 1070
— malformații limfatice 1068
— sindromul ortostatic 1075
— Takayashu, boala 1072
— varicele membrelor 1078
— vasculite imune 1072
Boli renale, investigații 1036
Bonnevie-Ullrich, sindrom 1070
Bosa serosanguină 200, 213
Bradicardie 174, 215, 732
Bretilin *767*, 777
Bourneville, scleroza tuberoasă 1060
Burkitt, tumora 117

C

Calciul 229, 240, 261, 865, 947, 979, 1057
Căldura corporală, nou-născut 188
Camera, nou-născut 223
Canalul atrioventricular 671
Caput succedaneum 200, 201, 213
Carbenicilina 384
Carbimazolul 1051
Cardomiopatia obstructivă 528
Cardiolocograf 174
Cardita reumatismală 966
Cariotip 64, 84, 88, 89, 92, 94, 106, 111, 114, 460
Carotidograma 526
Cateter arterial 861
— Swan-Ganz 861
Cateter vezical 861
Cateterism cardiac 296, *550*
Cataractă 213
Cedilanid 930
Cefalhematom *200*, 213
Cefalosporine 189, 384
Centromer 64
Cetoză 409
Chinidină 134, *768*, 776
Chinina 127
Chiste pleuropericardice 833
Chlortalidona 1041
Cianoza 211, 223, *297*, 461, *612*, 618, 619, 656
Circulația fetală 599
Citrinulinemia 145
Citomegaloviroza 189, 428
Cistinoza 145
Circulația fetală 169
— nou-născut 179
— ombilicală 597
Clacmente 467
Click 467
Clofibrat 1029
Clonidina 1044
Cloral hidrat 439
Cloramfenicol 134, 384
Clorotiazide 1041
Clorpromazina 879
Clortalidona 1041
Coagulopatii neonatale 348
Coagularea diseminată idiopatică (CDI) 842, 875
Coarctația aortei 304, 697, 1033, 1037, 1071
Cobalt 1059
Codul genetic 31, 32
Codominant 47
Codon 32
— terminativ 40

Colapsul *(vezi șocul)*
Colestiramina 1029
Colimicina 384
Coloboma 107
Colostrul 361
Complex major al histocompatibilității (HLA) 58
Complexul morfologic 122
— QRS *494*
Complotip 58
Comunicarea interatrială de tip *ostium primum* 676
— ventriculul stîng-atriul drept 677
Conexiunea atrioventriculară 606
Conjunctivita 378
Conn, sindrom 1053
Consultația genetică *134*
Convulsii 409, 427, 431, *436*
Copilul mic pentru vîrsta gestațională 258, *265*
Cordon ombilical 218, 221
Coreea Sydenham 960, 970, 974, 981
Corpusculul Barr 52, *62*, *85*, 110, 114
Corticoterapia 977
Coxsackie, virus 189, 587, 798, 974
Creșterea și dezvoltarea (tulburări) 243—268
— curbe de creștere intrauterină 250
— dezvoltarea neurologică 248
— dismaturitatea 258
— greutate 243
— nou-născut cu greutate mică 265
— postmaturitatea 264
— prematuritatea 253
— vîrsta gestațională 243
Crize anoxice 462, 913
Cromatina sexuală 85
Cromosomi 26, *60*, 84, 85
— anomalii, diagnostic 85
— —, etiologie 84
— — de număr 78
— — — structură 80
— cariotipul 88
— inelari 81
— *markeri* 65
— sexuali 109
— X 51, 60, 67
— Y 52, 63
— 1, 2, 3 (patologie) 90
— 4, 5 (patologie) 90
— 6—12 (patologie) 92
— 13, 14, 15 (patologie) 96
— 16, 17, 18 (patologie) 99
— 19, 20 (patologie) 102
— 21—22 (patologie) 106
Cromosomopatii 139
Crossing over 30, 42
Cruste seboreice 223
Cupru 1058
Cushing, sindrom 1033, 1035, 1037, *1052*, 1057
Cute plantare 247
Cutis laxa 584
Cystic hygroma 214

D

Defectul pericardic diafragmatic 832
— septal atrial *656*
— — ventricular 661, 782
Defibrilare 775, 948
Deleția 45, 81, 88, 95
— braț lung cromosom 9, 95
— — — — 13, 99
— — — — 18, 101
— — scurt cromosom 4, 90
— — — — 5, 92
— — — — 9, 95
— — — — 18, 102
Dermatoglife 85, 92, 94, 99, 111
Detresa respiratorie idiopatică 254, 256, 268, *270*, 275, 285
Dezvoltare, *vezi creștere*
Dexametazin 878
Dextran 308, 318, 873
Dextrocardia prin dextroversie 713
Dextropoziția cardiacă 712
Dextrorotația cardiacă 713
Diabetul 387, 588, 1027, 1053, 1063
Diagnostic prenatal 144
Diagnosticul copilului cu boală de cord 457—475
— abdomen 474
— accidente respiratorii 459
— anamneza 458
— cianoza 462
— dureri toracice 459
— examen clinic general 460
— — radiologic 480
— — vascular 472
— hipoxia 462
— palparea 463
— sincopele 459
— suflurile 469
— tensiunea arterială 473
Diareea 217, 315, 324
— epidemică 380
— prandială 223
Diastasis recti 217
Diastematomelia 220
Diazepam 439, 615, 981
Diazoxid 1042, 1047, 1048
Difenilhidantoina 770
Dificultăți adaptare prematur 254
Digitalice 768, 864, *924*
Digoxin 307, 308, 314, 769, 774, 928, 930
Dilantin 770
Dilatare ventriculară 901
Diploid 27, 60
Disgenezie gonadică mixtă 116
Dislipidoze 812
Dismaturitatea 258

Dismaturitatea pulmonară 280
Dismorfia craniocerebrală 90, 92, 94
Dismorfologie 120
Disopiramida 770
Disociație atrioventriculară 760
Displazie bronhopulmonară 280
Displazii angiomatoase venoase 1066
Dispnee 215, 458, 913
— paroxistică nocturnă 913
Distensie abdominală 217, 316
Distrofia miotonică 1056
— musculară progresivă 1055
Distrugeri 121
Diuretice 307, 311, 874, 922
Diverticulii pericardului 833
Dobutamina 868, 869
Dominant 47, 48
Dopamina 310, 311, 314, 865, 868, 869, 880, 936
D-tiroxina *1029*
— transpoziția 633
Down-sindrom 102, 104, 105, 118, 581
Dubowitz, scor 248
Dureri toracice 459

E

Ebstein, boala 642
Echimoze 199
Echocardiografia 296, 312, *542*
Echografia 144, 193, 307, 418, 542
— fetală 147
Ectodermoze 119
Edeme 212, 292, 915
Edemul cerebral 876
— pulmonar 279, 459
Edwards, sindrom 99, 1062
Electrocardiograma *481*, 507
Ehlers-Danlos, sindrom 130, 132, 145, 465, 585
Embriofetopatii 1063
Endocardite infecțioase 781—790, 974
— anatomopatologia 782
— bacteriană 974
— incidența 781
— manifestări clinice 782
— neurobiologie 782
— patogenie 781
— profilaxie 788
— prognostic 788
— tratament 784
Endodermoze 15, 119
Endoreduplicația selectivă 82
Enterococii 650, 950
Enterocolita necrozantă 325
Epistaxis 462
Ereditatea dominantă legată de cromosomul X 57
— — — — — Y 52
— și sistemul HLT
— multifactorială 54, 126, 587
— poligenică 25, *54*, 125
Eritem 199
— alergic 212
— fesier 223
Eritrocianoză 1079
Eritromelalgia 1080
Eritromicină 959, 983
Estriol urinar 11, 176
Evaluare fetală 173
Examenul clinic general *(vezi diagnostic)*
Examenul nou-născutului 207
— abdomen 217
— aparat cardiovascular 215
— coloana vertebrală 219
— comportamentul neurologic 219
— craniul 213
— descuamarea 212
— edemele 212
— eritem 212, 223
— fontanela mare 214
— gît 214
— uterul 211
— nervii cranieni 211
— ochii 214
— organe genitale 218
— reflexe arhaice 210
— respirația 214
— retinoscopia 210
— sensibilitatea 210
— simptome nespecifice 219
— tegumente 211
— tipul respirației 208
— urechi 214
— pulmonar 474, *484*
— radiologic *476*
— rectal 317
— vascular 472, 474
Exsanguinotransfuzia 335, 880
Extrasistole atriale 734
— joncționale 735
— nodale 735
— ventriculare 735

F

Fabry, boala 145, 727, 1054
Facies particular 460
Facomatoze 119, 728, 814, 1059
Factorii antihemofilici 111, 159
— genetici 25
Fallot, tetralogia 616
Fallot, trilogia 625
Fanconi, anemia 117
Faringita streptococică 959
Farmacogenetica 130
Farmacologia neonatală 441
Fenilcetonuria 588
Fenitoin 770, 777, 778
Fenobarbital *340*, 438, 447, *938*, 981
Fenotip 22, 47, 84
Fenoxibenzamina 865, 879
Feocromocitomul 1033
Fetopatia alcoolică 127, 128, 528, 1063
— diabetică 387, 588, 1063
Fetoscopia 146
Fibrilația atrială 743
— ventriculară *310*, 753
Fibroelastoza 306
Fibroplazia retrolentală 256, *282*
Fier 1058
Fimoza 218, 229
Finnström (scor) 248, 251
Fistule aorto-pulmonare *688*
— arteriovenoase 1064
— eso-traheale 320
— pulmonare 1066
Fișa de legătură 224
Flebite 1063, 1076
Flutter atrial 310, 741
Foliculina 127
Fonocardiografia *518*
Fontanela 213, 214
Forbes, boala 811
Fosfor 229
Fototerapia 339
Franceschetti, sindrom 1061
Fracție de ejecție 549, 574, 895
— — scurtare 548
Fractură de claviculă 202
— boltă 202
— oase lungi 207
— oaselor feței 202
Frecături pericardice *467*
Friedreich, heredodegenerescența spino-cerebeloasă 817, 1055
Fucosidoza 145
Fumatul 1026
Funcția cardiovasculară 179
— gastrointestinală 180
— hematologică 183
— imunologică 185
— placentară 176
— renală 171, 180, 354
— respiratorie 107, 177
Furosemid 307, 388, 874, 1041

G

Galactozemia 341
Gastroschizis 218, 423
Gavaj 235
Geamăt 266
Gelatine 873
Gemeni 266
Gene 33, 41, 52, 72, 163
— atenuator 34
— caracter segmentar 35
— fenomen de repetare 36
— lider 34
— probilitate 36
— metilarea 37
— promotor 34
— structură 34
Genetica moleculară 26
Genom 33, 42, 60, 68
Genumutație 44, 46, 118, 137, 138, 150
Genotip 22, 47
Gentamicina 786, 787
Gilbert, boala 142
Glicogenoze 810, 1054
Glomerulonefrita 951, 954, 957, 958, 960, 1032
Glucagon 936
Goldenhar, sindrom 460, 578, 1061
Gonadotrofina corionică 176
Gromberg-Strandberg, sindrom 578, 1061
Guanethidina 1042, 1044
Guşa neonatală 386
Guthrie, test 222
Gyrasa 38

H

Hallermann-Streiff, sindrom 578, 1061
Haloperidol 981
Haploid 27, 60
Hardy-Weinberg, formula 23, 49
Harta genomului 68
Hemangiom 212
Hemaglutinare, test 957
Hematocrit, nou-născut 184
Hemocromatoza primară 1054
Hemoglobina, nou-născut 184
Hemopericard 831
Hemoperitoneu 218
Hemoragia cerebrală 254, 302, 427, 431, 434, 435
Hemoragia pulmonară 261, 279
— subaponevrotică 201
Heparina 875
Hepatita neonatală 342
Hepatomegalia 409
Hernia diafragmatică 421
Heroina 127
Herpes simplex 189
Heterozigot 34, 47, 140
Hibridom 161
Hidantoina-difenil 127, 770
Hidergin 865
Hidralazina 1042, 1044, 1048
Hidrocefalia 423
Hidroclortiazida 1041
Hidrocortizon hemisuccinat 865, 877, 878, 881
Hidrops fetalis 332
Himere 80
Hiperbilirubinemia 257, *327*, 344
— boala hemolitică 329
— encefalopatia hiperbilirubinemică 330
— icter fiziologic 341
— incompatibilitate ABO 333
— incompatibilitate Rh 330
— icter neonatal 341
— inhibitori, laptele matern 341
— îngrijiri 342

— sindrom Criggler-Najjar 342
— tratament 334
Hiperaldosteronismul 1033, 1037
Hipercalcemia 1057
Hipercolesterolemia 1025
Hipercolesterolemia familială 142, 1022
Hiperglicemia 397
Hiperhidratarea 262
Hiperkaliemie 404, 1058
Hiperlipidemie 1028, 1075
Hiperlipoproteinemiile *1021*
Hiperlipoproteinemie familială tip II 1021, 1054
Hipernatremie 403
Hipermagneziemie 1058
Hipermetioninemie 341
Hiperparatiroidism 142
Hiperproteinemii 1021
Hipertensiunea arterială 347, 1012, 1026, 1030, 1039
— — sistemică 1030—1049
— — pulmonară 1012—1019
— — neonatală 1039
Hipertermie 416
Hipertiroidism 189, 384, 1051, 1052
Hipertrofia ventriculară 902
Hipertrofii (suprasolicitări) 507
Hipervîscozitate sanguină 262, 302
Hipoadrenalism (Addison) 1052
Hipocalcemia 261, 254, 261, 397, 1058
Hipoglicemia 254, 261, 302, 317, 357, 390, 409
Hipokaliemia 403, 1057
Hipomagneziemia 405
Hiponatremia 317
Hipoplazia inimii stîngi 583, *652*
Hipotermia 254, 261, 411
Hipotiroidismul 189, 341, 384, 380, *1052*
Hipotonia 440
Hipoxia *191*, 193, 197, 428, 429, 435, 439, 462, 614, 615
Hirschsprung (boala) 322
Histodisplazii 118
Holt-Oram, sindrom 122, 142, 460, 586
Homocistinuria 132
Homozigot 34, 47, 48
Hormonul de creștere 157
— lactogen placentar 170
Hunter, sindrom 110, 130, 132, 797, 1054
Hurler, sindrom 130, 132, 584, 461, 797, 812, 1054

I

Icter, 211, 223, 234, 332, 341, 461
— fiziologic 343
— nuclear 327
Ileus meconial 322
Imperforație anală 323, 422
Impetigo bulos 378
Imunoglobuline 185
Incompatibilitatea ABO 333
— Rh 330
Incubator 413
Index cardiac 564
Indice cardiotoracic 481
— Sokolow-Lyon 512
Indometacin 311, 312
Infecția bacteriană *(screening)* 318
Infecția neonatală *361*
— conjunctivita 378
— diareea epidemică 380
— factori etiologici 362
— amniotică 370
— cutanate 378
— escherichia coli tip K_1 377
— herpetică 367
— intrauterină 364
— *listeria monocytogenes* 371
— meningită purulentă 374
— metode paraclinice de diagnostic 362
— moniliaza 379
— osteomielita 371
— pneumonia 381
— secundare 382
— rubeola 360
— sifilisul congenital 368
— toxoplasmoza congenitală 566
— tratament 383
— virusul citomegalic 366
— — hepatitei B 368
Infecțiile streptococice 949—960
— clasificare 950
— faringita *959*
— epidemiologie 953
— patogenie 951
— profilaxie 960
— tratament 960
Imunoprofilaxia anti-Rh (D) 334
Ingineria genetică 24, 151
Inserția 45, 82
Inversia 81
Insulina umană 155
Insuficiența aortică 528, 1000
Insuficiența cardiacă 885—943, 968, 991
— definiție 887
— diagnostic diferențial 919
— etiologie 888
— examene paraclinice 916
— fiziopatologie 893
— manifestări clinice 909
— nou-născut 307
— prognostic 941
— tratament 920
— mitrală 528, *998*
— pulmonară cronică 280
— reumatism articular acut 968, 991
— valvei pulmonate 1007
— — tricuspide 1006
— renală acută 354
Interferon 158
Întoarcerea venoasă pulmonară anormală *690*
Intron 35
Intubația traheală *287*, 308
Inversia 45, 81

Ipoteza Lyon 52, *63*
Ischemia acută a unui membru 1075
Ischemia miocardică neonatală 815
Isoproterenol 314, 868, 869, 870, 878, 936, 939
Izocromosom 81
Izopropilaminoetanol (Alupent) 310
Izoptil 310, 772
Îngrijirea nou-născutului
— maternitate 220
— domiciliu 221

J

Jervell-Lange-Nielsen, sindrom 1059
Jones, criterii 965
Jugulograma 525

K

Kartagener, sindrom 584, 1063
Kawasaki, boala 812, 818, *1074*
Kilobaza 35
Klinefelter (xxy), sindrom 113, 581, 1062
Klippel-Trenaunay-Weber, sindrom 1060, *1067*, 1078
Kwarshiorkor 1053

L

Lapte, preparate 237
Larsen, sindrom 1061
Leopard, sindrom 460, 728, 1060
Leucocite, nou-născut 184
Leucemii 116, 974
Lodin, sindrom 1078
Lichid amniotic 144
Lidocaină 310, *770*, 777, 947
Limfangioame 1070
Limfedem congenital 1068
Limfografia 1068
Limulus poliphenus, test 859
Listerioza 891
Litiu, săruri 587, 588
Livedo 1078
Locus 34, 68
— polimorfic 42
L-transpoziția 641
Lubcenko, curba 252
Lucey-Driscoll, sindrom 344
Lupus eritematos diseminat 587, 588, *1049*
Luxația congenitală de șold 126, *424*

M

Magneziu 229, 1058
Majeptil 981
Malformații congenitale 90, 122—130, 417, 452
— — anomalii anorectale 422
— — atrezia esofagiană 419
Malformații congenitale, diagnostic 419
— — etiologie 417
— — *gastroskizis* 423
— — hernia diafragmatică 421
— — hidrocefalia 423
— — limfatice 1068
— — luxația congenitală de șold 424
— — omfalocelul 422
— pericardice 831
— — piciorul strîmb 428
Malnutriția 189, 1053
Malrotația intestinului 322
Manitol 874, 876
Marasm 1053
Marfan, sindrom 130, 132, 460, 461, 586, *1056*
Maroteaux-Lamy, sindrom 133
Masa eritrocitară 303
Măsurarea P.V.C. 861
Mecanocardiogramă 533
Meconiu 218, 221, 276
Medicamente teratogene 418
Meningita purulentă 374
Meningocelul 423
Meningomielocelul 424
Meprobamat 981
Meiege-Allan, sindrom 1069
Mesajul genetic 43
Metabolismul fetal *172*
Methemoglobinemia 296, 302
Meticilina 384
Metildopa 1042, 1044
Metilprednisolon 878
Metronidazol 326
Mezodermoze 119
Minoxid 1045
Micțiune 218, 221
Miege-Milroy-Nonne, boala 1069
Milroy, edem 1069, 1070
Minoxidil 1045
Miofilin 448
Mișcări fetale 174
Miocard, boli 790—820, 980
- endocardita Löffler 804
- fibroelastoza 797
- miocardite acute 305, 805, 980
- miocardopatii congestive 796
- — degenerative 813
- — hipertrofice neobstructive 795
- — — obstructive 792
- — metabolice 810
- — restrictive 797
- — reumatism articular acut 980
- sindromul de ischemie miocardică 814
Mozina 896
Mpldamin 959
Mpniliaza 379
Monosomia 79
— G 106
— X 416
Morfina 308, 939, 940

Mortalitatea neonatală 446
Morquio, sindrom 1054
Mozaicuri 80, 113
Mucoviscidoza, 342, 813, 818
Mucopolizaharidoze 812, *1054*
Muguet 379
Müller-Harbitz, sindrom 1075
Mutații genetice *44*, 52, 124, 581

N

Nafcilina 384
Neuhauser, anomalia 708
Neuroblastomul 1033
Neurofibromatoza von Recklinghausen 1060
Neurolipidoze 813
Nervi cranieni 210
Nevi 212
Nitroprusiatul de sodiu 819, 936, 1048
Nistatin 384
Nonne Milroy, limfedem 1069
Noonan, sindrom 142, 1062
Noradrenalina 867, 869, 946
Noratrinal 947
Nou-născut 167—456
— — apneea
— — creșterea 247
— — adaptarea la viața extrauterină 177
— — adaptarea hematologică 184
— — — imunologică 185
— — — termică 187
— — alimentația 224
— — asfixia 191
— — boli metabolice 406
— — capul 213
— — decesul perinatal 453
— — dezvoltarea intrauterină 167
— — diabet 387
— — edeme 217
— — examen clinic 207
— — farmacologie 441
— — funcția cardiovasculară 179
— — — gastrointestinală 180
— — — respiratorie 177, 192
— — — renală 180
— — hipertiroidism 1051
— — hipotiroidism 1052
— — hipoxia 191
— — incubator 411
— — infecția 361
— — îngrijiri 220, 342
— — malformații congenitale 417
— — mortalitate 449, 453
— — patologie 266
— — reanimarea 195
— — reflexe arhaice 210
— — risc la naștere 188
— — sarcina multiplă 266
— — suferința fetală 191
— — traumatisme 199
— — tulburări endocrine 383
— — tulburări metabolice 390
Nou-născut, șocul 198, 313, 346
Novobiocină 342
Nutriția 172, 225—229

O

Obezitatea *1026*, *1053*
Obstrucția duodenală 321
Oftalmia gonococică *221*
Ombilic 221
Omfalita 379
Omfalocelul 218, 422, 1062
Oferon 41
Orciprenalina 935
Organogeneza 168
Osteogeneza imperfectă 132, 584, 585
Osteonuclita 377
Ostium primum 676
Oxacilina 384, 786
Oxigenoterapia 282, 308, 937
Oximetria sanguină 562, 567

P

Palparea 463
Paralizii
— faciale 201
— plex brahial 203
— nerv frenic 204
Pătau, sindrom 96, 98
Pata mongoloidă 213
Penicilina, benzatin 959
— G 384, 785, 786, 958, 975, 982, 983
— V 975, 982
Percuția *463*
Periarterita nodoasă 1049
Pericarditele 820—833, 974
— acute virale 827
— anemii hipoplastice 828
— aplazii 831
— boli neoplazice 828
— chisturi 833
— diagnostic 824
— diverticuli 833
— echocardiografie 823
— electrocardiografie 822
— fiziopatologie 821
— hemopericardul 831
— idiopatică benignă 974
— malformații 831
— pericardită 966, 980
— pneumopericardul 830
— purulentă 826
— reumatismală 824
— siclemia 828
— sindromul postpericardotomie 831
— tablou clinic 822
— tuberculoasă 827
— uremică 828
Perioada intrauterină 167
Perioada de preejecție 534, 549, 896, 916
Persistența canalului arterial, 310, *679*, 782
— circulației fetale 312
Peutz-Jeghers, sindrom 142
Phentolamina 866, 937
Piciorul strîmb congenital 426
— valg 220
— var 220
Pielonefrită 1031
Pierre-Robin, sindrom 122, 1061
Piridoxina 438
Placenta praevia 190
Plămînul de șoc 843, 849
Pneumonia nou-născutului 278, 381
Pneumomediastin 281
Pneumopericard 282, 314, 830
Pneumotorax, 281
Poland, sindrom 1061
Polialelie 45
Policitemia 341, 347
Polihidramnios 319
Poliploidie 78, *80*
Polipnee 463
Polisomie 40, 115
Pompa sodiu-potasiu 899
Porfiria acută intermitentă 143
Postmaturitate *264*
Postsarcina 836, 894
Potasiu 935, 946, 979, 1057, 1058
Potter, sindrom 1062
Prazosin 1045
Prematuritatea 253
— anemia 257
— aparat respirator 254
— categorii 254
— cauze 253
— complicații 256
— externare 253
— fibroplazia retrolentală 256
— hemoragia intracraniană 254
— hiperbilirubinemia 257
— prevenirea 255
— prognostic 255
— vîrsta gestațională 252
Prednison 977
Presarcină 835, 894
Presiuni intravasculare 559, 570
Presiunea venoasă centrală 856, 871, 882
Proband 48
Procainamida 771
Progeria 1054, 1075
Progesteron 127
Prolapsul valvei mitrale, sindrom 1008—1012
Promotor 34
Propilthiouracil 1051
Propositus 48
Propranolol 615, 771, 774, 776, 795, 935, 1041, 1048
Prostaglandine 679, 687
Provestyl 771
Pseudoxantoma elasticum 586
Pubertate 83
Pulsul 292, *472*, 523
— alternant 437, 911
— carotidian *526*, 530
— Corrigan 1003
— jugular 529
— paradoxal 473, 911
Purpura 199

R

Radiații ionizante 127
Raynaud, sindrom 1079
Reanimare, nou-născut *194*, 197, 308
Recesiv 47, 48
Recklinghausen (von), neurofibromatoza 1060
Recombinarea ADN
— intercromosomală 29
— intracromosomală 30
Reflexe arhaice 210
Reserpina 1042, 1044, 1048
Respirație
— asistată 308, 949
— frecvența 458
Reumatismul articular acut 951, 953, 954, 957, *960—985*
— — — artrita 965
— — — ASLO, test 972
— — — cardita 966
— — — coreea Sydenham 970, 981
— — — debut 965
— — — diagnostic 967, 980
— — — epidemiologie 963
— — — etiologie 961
— — — evoluție 969
— — — examene de laborator 971
— — — histopatologie 964
— — — insuficiența cardiacă congestivă 968
— — — manifestări clinice 964
— — — patogenie 961
— — — profilaxie 960, 982
— — — prognostic 981, 969
— — — suflul sistolic 967, 980
— — — suflul diastolic 968, 980
— — — tratament 974
— — — tulburări de ritm 969
Retinopatie 254
Revărsatul pericardic 830
Retracții intercostale 292
Rezistența vasculară 564
Rinichiul polichistic 143
Ritm cardiac, tulburări 719, 781, 969
— — — aritmia respiratorie 730
— — — aritmii 754
— — — bradicardia 732
— — — clasificare 729
— — — etiologie 726

Ritm cardiac, tulburări, electrofiziologic 722
— — — extraistole 734
— — — patogenie 725
— — —, reunatism articular acut 969
— — — tahicardie sinusală 731
— — — substanțe antiaritmice 764
— — — tahicardii 737
— — — tratament 763, 773
— de galop *407*, 523, 911
— sinusal 490
Romano-Ward, sindrom 1 059
Rubeola 129, 89, 587, 588, 805, 1 063
Ruptură de splină 133

S

Sarcina multiplă 266
Scheie, sindrom 133, 584, 1 054
Secreția tiroidiană 368
Septicemia neonatală 371, 431
Scalded skin syndrome 378
Schmidt-Fraccar, sindrom 107
Sexul 218
Sfatul genetic 14
Sferocitoza erediară 142
Sifilis 189
Sincopa 459
Sindromul aspiraie pulmonară
Sindromul cardioauditiv 586, 1 059
— cardiocutanat 460, 586, 1 059
— cardiofacial 1 061
— coloboma — atrezie anală 107
— cordului stîng hipoplazic 305, 313
— hiperconcentraie sanguină 347
— hipervîscozitat sanguină 262
— ortostatic *1 075*
— persistenței circulației fetale 312
— „pete cafenii" — stenoza pulmonară 1 060
— pielii opărite 378
— postpericardotonie 831
— preexcitație (vezi sindrom WPW)
— prolapsului valvei mitrale *1 008*
— — — cateteism 1 011
— — — diagnostic 1 011
— — — echografie 1 010
— — — electrocardiografie 1 010
— — — echologie 1 008
— — — simptome 1 009
— — — tratament 1 011
— resorbție întîrziată a lichidului pulmonar fetal 127, 178
Sîngele și coagulare, nou-născut 341
— — — anemia 341
— — — boala hemoragică 349
— — — coagulopatii congenitale 349
— — — policitemia 346
— — — trombocitopatii 354
— — — trombocitopenii 352
— — — tulburări coagulare 348
Sinus dermal 220
Sistemul complementului 850
— HLA 50
— fibrinolitic 159
— renină-angiotensină 907
Situs atrial 606
— inversus 713
Soluții de perfuzat 240
Spălarea, nou-născut 221
Spina bifida 219
Squatting (poziție de) 614, 619
Spironolactona 1 041
Sturge-Weber, sindrom 1 061
Sterilitatea 89
Stenoza aortică 528, 583, 1 005
— mitrală 992
— pulmonară cu sept interventricular intact 625
— subaortică hipertrofică 306, 528
— valvei pulmonare 583, 1 007
— — tricuspide 1 007
Stimulare electrică endocavitară 776
Stopul cardiorespirator 943—948
— — complicații 948
— — diagnostic 945
— — etiopatogenie 944
— — tratament 945
Streptococii 782, 787, 941, 950, 951, 956
Stridorul 215, 292
Streptomicina 127, 384, 786, 789
Streptozin 957
Sturge-Weber, sindrom 1 061
Suferința fetală 435
Sufluri 215, 424, *467*, 472, 524, 968
Suflul Austin-Flint 999, 1 003
— Durozier 1 003
— Graham-Steet 996
Sulfamide 342
Sulfatul de magneziu 438, 443
Suprasolicitarea atrială 508
— biventriculară 513
— ventriculară 510
Surfactant *169*, 179, 844

Ș

Șocul 313, 346, *833—884*
— complicații 849
— diagnostic 860
— electric 744, 776,
— etiologie 836
— fiziologia circulației 834
— fiziopatologie 846
— nou-născut 313, 346
— patogenie 838
— simptomatologie 853
— tratament 860

T

Tahicardii 737
— atrială haotică 745
— fibrilația 743
Tahicardii, flutterul 741
— hissiană 749
— joncționale reciproce 745
— paroxistică 738
— sinusală 731
— ventriculară 749
Tahipneea 215, 272, 275
Takayashu, boala 1 072
Talidomida 84, 127, 588, 1 063
Talus valgus 426
Tegumente 211, 461, 613
Tensiunea arterială, măsurare *473*
Termoreglare 187, 221, 411
Tiazide 922, 923, 1 040, 1 045
Timpul de activare ventriculară 495
— — ejecție al ventriculului stîng 534, 549, 896, 916
Tioproperazina 981
Tioridiazin 981
Tiroida, boli *1 050*
Tiroidita maternă 386
Tobramicina 384
Tolazolin 298, 312, 313, 448
Tonus, nou-născut 208
TORCH, sindrom 364
Torsada vîrfurilor 754
Torticolis 204
Toxoplasmoza 129, 189, 366, 428, 804
Tractul digestiv (vezi *bolile tractului digestiv*)
Traducerea 39
Transfuzia intrauterină 268, 334
Translocația 82, 139, 84
Transcripția 37
Transmisia 39
Transmitere autosomal dominantă 49
— recesivă 48
Transmitere legată de cromosomul X 51, 52
— — — — Y 52
Transpoziția vaselor mari 303, *631*
— completă de vase mari 633
— corectată a vaselor mari 641
Transpozon 36
Transversie 45
Tranziție 45
Traumatisme la naștere 199, 430
— — — bosa serosanguină 200
— — — cefalhematom 200
— — — claviculă 202
— — — coloană vertebrală 208
— — — hemoragia subaponevrotică 206
— — — leziuni hepatice 206
— — — membre 207
— — — oasele feții 202
— — — ochi 202
— — — nerv frenic 204
— — — plex brahial 203
— — — nerv renic 204
— — — splina 204
Tremurături 437
Trigliceridemie 1 029
Tripleta 32
Trisomii 78, 88, 89, 92
Trisomia 13 (Pătau) 97, 581, 1 062
— 18 (Edwards) 99, 581, 1 062
— 21 (Down) 102, 85, 581, 1 062
Trombocitopenia 352
Tromboflebita 1 076
Tromboza arterială 1 075
— cerebrală 624
Tropromiozina 896
Trunchiul brahiocefalic aberant 708
— arterial comun *627*, 782
Tuberculoza 189
Tulburări cerebrale, nou-născut 426
— — — anomalii neuromusculare 428
— — — convulsii 436
— — — defecte cerebrale structurale 428
— — — hemoragia subdurală 427, 434
— — — intracraniană 431
— — — peri- și intracraniană 432
— — — hipotonia 440
— — — infecții 428
— — — investigații 428
— — — tratament 435
— — — tulburări metabolice 428
— endocrine, nou-născuți 384
— — — gușa 386
— — — hipotiroidismul 384, 386
— — — diabet 387
— metabolice, nou-născut 390
— — — hiperglicemia 397
— — — hiperkaliemia 403
— — — hipernatriemia 403
— — — hipocalcemia 397
— — — hipoglicemia 390
— — — hipoglicemia 404
Tulburări metabolice, nou-născut 390
— hipomagneziemia 405
— — — hiponatriemia 403
— de ritm cardiac (vezi *ritm cardiac*)
Tumora Burkitt 117
Turner, sindrom 85, 89, *110*, 112, 1033, 1 062, 1 071

U

Ultrasonografie 174
Urechea, nou-născut 214, 247
Uruitura diastolică 968

V

Vaccinarea anti-D 334
— BCG 222
Valproatul de sodiu 127
Vancomicina 789
Valvulopatii reumatice cronice 985—1 008
— — — cateterismul cardiac 988
— — — complicații 991
— — — diagnostic 990, 999, 1 004

Valvulopatii reumatice cronice, echografie 988, 998, 1 004
— — — electrocardiografia 988, 996, 1 004, 1 006
— — — insuficiența aortică 1 000
— — — — mitrală 985
— — — — valvei tricuspide 1 006
— — — — — pulmonare 1 006
— — — manifestări clinice 987, 994, 1 002
— — — radiologie 988, 996, 1 004, 1 006
— — — stenoza aortică 1 005
— — — stenoza mitrală 992
— — — — valvei pulmonare 1 007
— — — — — tricuspide 1 007
Varicela 315
Varus equin 426
Varicele 1 077
Vărsături 217, 315
Vasculite imune 1 072
Vase, boli 1 064—1 082
— — malformative 1 0064
— — nemalformative 1 071
— — vasomotorii ale extremităților 1 078
Vater, sindrom 1 062
Vectocardiografia 537
Ventilația artificială 285, 880
Verapamil 310, 772, 774, 795
Vernix 212
Viteza de circulație circumferențială 549
Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) 973, 980
Vîrsta gestațională 243, 247
— mamei 84
— paternă 85
Vitamina D 127, 244, 240, 979, 1 057
Vitamina E 229, 240
— K 229, 241, 342, 349, 350
Volum-bătaie 835
— de ejecție sistolic 893
— recirculare 574
— sistolic 574
— telediastolic 574, 894
— telesistolic 574, 894

W

Wandering pacemaker 732
Wheezing 913
Wegener, sindrom 1 073
Williams-Beuren, sindrom 460, 1 063
Wolf-Parkinson-White, sindrom 762

X

Xantine 864
Xantomatoză 1 075
Xenobiotine 127
Xeroderma pigmentosum 118
Xilina 310, 770
Xilocaina 770

Z

Zgomote cardiace 465, 518, 520, 523
Zgomotul I 465, 518, 521
— II 465, 520, 521
— III 466, 520, 523
— IV 466, 520, 523

BIBLIOTECA MEDICALĂ
11.967 A
GALAȚI

Redactor de carte: Dr. HERTA CĂPRARU
Tehnoredactor: VIOLANDA LEORDEANU

Bun de tipar: 18.VIII.1986. Format: 16/70×100.
Hîrtie: Scris IA 70×100/49. Coli tipar: 68,5

Tiparul executat
de „I. P. Informația"
comanda 341