

clinicopathologic study of 22 fetal and neonatal tumors. Am J SurgPathol 29(1): 29-38.

4. Fagiana AM, Barnett S, Reddy VS, Milhoan KA (2010) Management of a fetal intrapericardialteratoma: a case report and review of the literature. Congenit Heart Dis 5(1): 51-55.

5. Careddu L, Oppido G, Petridis FD, Liberi R, Ragni L, et al. (2013) Primary cardiac tumours in the paediatric population. Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery doi:10.1093

6. Devlieger R, Hindryckx A, Van Mieghem T (2009) Therapy for fetal pericardial tumors: survival following in utero shunting, and literature review. Fetal Diagn Ther 25: 407-412.

7. Hej DDS, Wang Y, Zhu H DDS (2010) Nasopharyngeal teratoma associated with cleft palate in newborn: report of 2 cases. Oral Maxillofacial Surg 109(2): 211-216.

8. Liddle AD, Anderson DR, Mishra PK (2008) Intra-

pericardialteratoma presenting in fetal life: intrauterine diagnosis and neonatal management. Congenit Heart Dis 3(6): 449-451.

9. Neerod Kumar Jh, Laszlo Kiraly, CsabaTamas (2015) Large cardiac fibroma

10. Mustafa ErmanDorterler, Mehmet EminBoleken, SezenKoçarslan (2016) A Giant Mature Cystic Teratoma Mimicking a Pleural Effusion. CaseRepSurg 2016: 1259175. doi: 10.1155/2016/1259175 andteratoma in children- case reports. Journal of Cardiothoracic Surgery10: 38. DOI: 10.1186/s13019-015-0242-9

11. Padalino MA, Reffo E, Cerutti A, Favero V, Bifanti R, et al. (2014) Medical and surgical management of primary cardiac tumours in infants and children. Cardiol Young 24(2): 268-274.

12. Rychik J, Khalek N, Gaynor JW (2016) Fetalintra-pericardialteratoma: natural history and management including successful in utero surgery. Am J ObstetGynecol 215(6): 780.e1-7.

© Liudmila Pînzari, Galina Brînzaniuc

Liudmila Pînzari<sup>1</sup>, Galina Brînzaniuc<sup>2</sup>

## CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ NEONATALĂ ÎN ASOCIERE CU ALTE MANIFESTĂRI CLINICE

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

### SUMMARY

#### NEONATAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN ASSOCIATION WITH OTHER CLINICAL MANIFESTATION.

#### **Key words: hypertrophic cardiomyopathy, neonatal, echocardiography**

*Hypertrophic cardiomyopathy (CMH) is a primary heart disease characterized by unexplained left ventricular hypertrophy. Medical statistics estimate a rate of 3-5 cases per 1 million children. Infantile CMH is often caused by a genetic syndrome, with cardiac hypertrophy being only part of the full phenotypic expression. The authors present a clinical case of a newborn with hypertrophic cardiomyopathy diagnosed with EcoCg and CT angiography. A wide range of molecular-genetic tests, clinical and paraclinical investigations were performed in the child to identify the cause of CMH.*

#### **Cuvinte-cheie: cardiomiopatie hipertrofică, nou-născut, ecocardiografie**

**Introducere.** Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este o afectare primară a inimii caracterizată prin hipertrofie ventriculară stângă inexplicabilă. Statisticile medicale estimează o incidență printre copii de 0,3-0,5 la 100000 de locuitori. CMH infantilă este adesea cauzată de un sindrom genetic, hipertrofia cardiacă fiind doar o parte din expresia fenotipică completă.

După diferiți autori etiologia necunoscută în CMH rămîne în 25-30% cazuri, mutații ale genelor proteinelor sarcomerice -40-60%, altor cauze revine 5-10%. Autorii prezintă cazul clinic al unui nou-născut cu cardiomiopatie hipertrofică diagnosticată prin EcoDopler și angiografia computerizată. Copilul a fost supus unui spectru larg de teste molecular-genetice, investigații clinice și paraclinice pentru precizarea cauzei CMH [1,2].

**Caz clinic.** Copilul M născut la un Centru de Perinatologie de nivel I în stare grav-medie. În dinamica starea generală cu agravare, copilul geme, a apărut insuficiența respiratorie și la 7 ore de viață este solicitat transferul Aviasan. La 9 ore de viață copilul este internat în IMSP IMȘIC, secția prematuri, postul de terapie intensivă.

La internare, starea generală apreciată ca gravă, copilul este molatic, manifestă hipotonie musculară, țipăt slab, geamăt. Necesită oxigenoterapie în flux liber. Pe parcurs, peste 4 ore de la internare, starea generală este cu agravare: prezintă desaturării frecvente până la 70%, în echilibrul acido-bazic – acidoză respiratorie decompensată. S-a luat decizia de a efectua laringoscopia directă cu intubarea și plasarea copilului la suport respirator VAP cu FiO<sub>2</sub> 35%.

Anamneza obstetricală: sarcina I, nașterea I, la termenul de gestație de 40 săptămâni, fetiță cu masa la naștere 2650 g, talia 48 cm, Pc 33 cm, Pt 35 cm, scor Apgar 7/8, apele fetale meconiale. Sarcina a decurs cu eminență de avort spontan, mama pe parcursul sarcinii a suportat IRA, pneumonie gravă cu febra (la 6 luni de sarcină). Din antecedente – sterilitate 3 ani. Antenatal la ultrasonografie a fost suspectată malformație cardiacă congenitală (MCC).

La examinarea paraclinică în analiza generală a sângelui - abateri de la normă nu au fost depistate, dar în analiza biochimică s-a observat creșterea nivelului de creatinină – 500, Alat - 50, Asat – 93. La internarea în secție, s-a efectuat radiografia toracică – în concluzie : pneumonie postaspiratorie, cardiomegalie, se suspectează MCC (figura 1).



*Fig. 1 Examen radiologic – cardiomegalie – cardiomiopatie hipertrofică*

De urgență se efectuează Echo Doppler cord: defectul septului ventricular (DSV) superior, defectul septului arterial (DSA) "Osteum primum", canal atrioventricular complet, canal arterial persistent (CAP) 1,5 mm, foramen oval patent (FOP) 3 mm, hipertenzie pulmonară (HTP) 36 mmHg. La neurosonografie - hiperecogenitate ușoară periventriculară. S-a solicitat consultația

cardiologului și se stabilește diagnosticul: MCC, canal atrio-ventricular complet cu Valva AV comună de gr II-III. HTP moderată. Insuficiență cardiacă clasa funcțională II-III după NYHA/Ross. Pneumonie postaspiratorie, evoluție acută. Insuficiență respiratorie gr II-III. Pentru concretizarea patologiei cardiace a fost efectuată angiografia prin tomografia computerizată a cordului și vaselor magistrale, care a constatat semne sugestive pentru hipertrofie moderată a ventriculului stâng și celui drept (cardiomiopatie hipertrofică), persistența ductului arterial, semne de hipertensiune pulmonară, arii de consolidare pulmonară în regiunea S2, S6, S10 pe stânga. S-a solicitat consultul geneticianului, s-a suspectat s-mul Corneliu de Lange și conform recomandărilor medicilor-geneticieni au fost efectuate testări moleculare-genetice. Screeningul metabolic extins a determinat indicatori soriți al carnitinei peste limitele intervalelor de referință: Glutaril -L-Carnitină (C5DC), Tetradecanoil -L-Carnitină (C14), Tetradecanoil - l-Carnitină (C14:1), Tetradecanoil - L- Carnitină (C14:2). Screeningul enzimatic din analiza de sânge pentru diagnosticarea maldiei Pompe - rezultat negativ. Rezultatul diagnosticului molecular (PCR/RFLP) nu a confirmat diagnoza la nivel molecular-genetic. S-a efectuat cariotiparea, rezultat: 46 XX - cariotip feminin normal.

Starea generală a copilului la 25 zile de viață rămâne neclară. Copilul continuă să fie O<sub>2</sub>-dependent, prin suport respirator VAP. Starea generală este obnubilată, persistă hipotonia musculară marcantă, stigmele de disembrioneneză devin mai proeminente, mai manifeste. Consultul repetat al neurologului a evidențiat: Leziune cerebrală hipoxico-ischemică, microcefalie secundară, hipotonie musculară (figura 2).



*Fig. 2 Hipotonie musculară marcată – copilul atârnat.*

Pentru a răspunde la multe întrebări privind starea de sănătate a copilului, echipa de medici continuă examinările clinice și paraclinice ale pacientului. Tomografia computerizată a creierului fără contrast demonstrează date imagistice sugestive pentru atrofie cerebelară de grad pronunțat. Lărgirea pronunțată a fisurii interemisferice frontale, spațiilor subarahnoidiene, șanțurilor corticale în regiunea fronto-parieto-temporală bilateral. Dilatarea hidrocefalică triventriculară de grad moderat, comunicantă, compensată (ex-vacuo). Lărgirea moderată a cisternelor bazale. Multiple microcalcinate la nivelul nucleelor bazali (posibil postinfecție intrauterină).

La Echo Doppler repetat, la vârsta de 1 lună de viață denotă: Hipertrofia pereților VS și VD, MCC, DSV. Cardiomiopatie hipertrofică (figura 3).

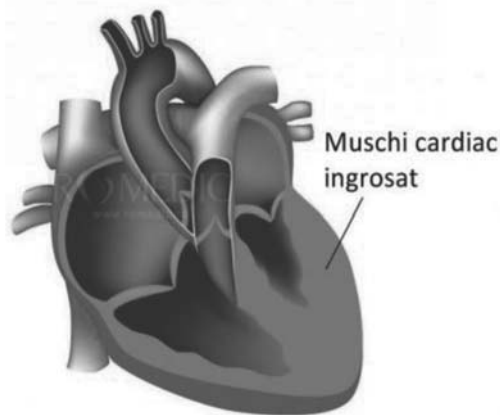


Fig. 3 Cardiomiopatie hipertrofică

În baza examenului clinic și paraclinic se stabilește diagnosticul: Cardiomiopatie hipertrofică progresantă. MCC. DSV perimembranos. IC grII-III NYHA/Ross. Stigme de disembriogeneză. Hipotonie musculară congenitală.

În vârsta de 2 luni și 2 zile copilul a decedat, toată perioada de viață copilul s-a aflat la suport respirator artificial (VAP).

La examinarea post-mortem (figura 4) se constată următoarele: Malformații congenitale multiple: MCC – DSV 0,3 mm. Angiopatie hipertrofică stenozantă intrapulmonară. Cardiomiopatie hipertrofică. Chisturi bronho-alveolare pulmonare ale lobului superior al pulmonului stâng și lobului inferior al pulmonului drept. Hemartrom fibro-cartilaginos microfocal intrapulmonar. Stigme de disembriogeneză.

**Discuții.** Incidența și manifestările clinice ale suferinței cardiovasculare secundare agresiunii hipoxice perinatale au fost apreciate diferit de diferiți autori. Astfel, ischemia miocardică secundară asfixiei neonatale a fost descrisă încă din 1972 de Rowe și Hoffman [3]. În cele mai dese cazuri copiii în perioada neonatală suferă de cardiopatie hipertrofică tranzitorie, care apare din cauza asfixiei perinatale, și consecințele căruia dispar la 6 luni de viață. Dar în cazuri

rare poate să fie CMH neonatală la nivel molecular-genetic. Una din cauzele CMH neonatale sunt mutații homozigotice sau transformări complexe heterozigotice în gena MYBPC3, care codifică proteina C legată de miozina cardiacă. Patologia dată evoluează rapid în insuficiență cardiacă sistolică, care duce, în la rândul său, la deces în primul an de viață. În cardiopatii hipertrofice de nivel molecular unica soluție este transplantul cardiac, ce nu este posibil în majoritatea cazurilor. Oameni de știință continuă studiile și caută metode de terapie genică, care ar putea deveni o opțiune realistă în tratamentul CMH neonatală severă [4].

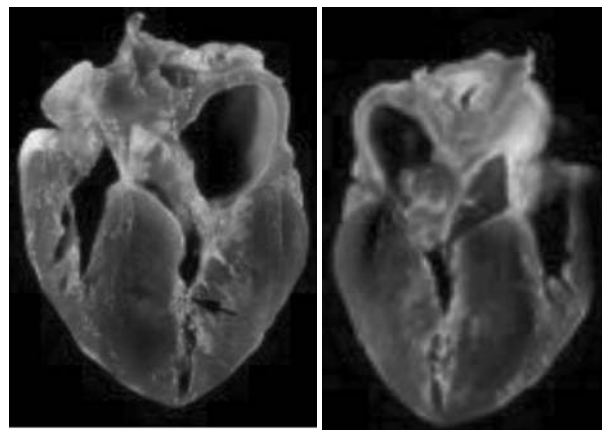


Fig. 4. Cardiomiopatie hipertrofică – examen patomorfologic (din 2 proiecții).

CMH în multe cazuri este asociată cu diferite sindroame genetice, ca de exemplu sindromul Noonan (20%), boala Pompe, în cadrul sindromului Corneliu de Lange [5,6]. Asocierea la copilul prezentat a CMH cu stigme de disembriogeneză, hipotonie musculară erau în favoarea unui sindrom genetic, sau modificării la nivel molecular. Rezultatele diagnosticului molecular (PCR/RFLP) nu au confirmat modificări la nivel molecular-genetic, analiza sângelui enzimatică pentru diagnosticul maladii Pompe la fel a fost negativă. Dar, în pofida rezultatelor negative obținute, noi nu putem exclude la pacientul prezentat o patologie genetică, sau modificări la nivel molecular genetic, din motiv că au fost efectuate testări limitate, în posibilitatea republicii noastre.

#### Concluzii

1. Având în vedere date obiective ale pacientei, examinările clinice și paraclinice, noi putem presupune că cardiopatia hipertrofică este de origine molecular-genetică, dar nu cea tranzitorie, deoarece timp de două luni nu a regresat în dinamică, ba invers a progresat vadt. Astfel, echipa de medici poate presupune că copil a suferit de un sindrom genetic, care, cu părere de rău, nu a fost posibil de diagnosticat la nivel național a sindromului genetic.

2. Stigmele de disembriogeneză, malformațiile congenitale ale copilului sunt în favoare anomaliei

cromozomiale. Pentru astfel de cupluri sunt recomandate examinări genetice înainte de a concepe o altă sarcină.

#### **Bibliografie:**

1. Moser-Bracher A, Meinhold A, Hug M.I, Caduff R. Severe neonatal hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Swiss Society of Neonatology, 2013

2. Perry M.Elliott, Aris Anastasakis, Martin Borgreffe et al. Traducere Oana Soare Ința, Luiza MariaTopliceanu, Oana Matei, Mihai Lazar. Ghidul ESC 2014 pentru diagnosticul și tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice.

3. Russu Georgiana. Cardiomiopatia hipertrofică tranzitorie a nou-născutului. Revista Română de Pediatrie - nr 1, an 2012. p.36-32

4. Mearini G., Stimpel D., Geertz B. et al. Mybpc3 gene therapy for neonatal cardiomyopathy enables long-term, disease prevention in mice. Nat commun, 2014 dec 2; 5:55 p.15

5. Antonio Sanchez Andres, Ana Moriano Gutierrez, Jose Ignacio Carrasco Moreno. Prenatal hypertrophic cardiomyopathy and neonatal Noonan syndrome. An association to remember. Rev esp cardiol 2011, 64 537-8 vol. 64 num 06

6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

© Larisa Crivceascaia, Liudmila Pinzari, Rodica Cazacu

Larisa Crivceascaia<sup>2</sup>, Liudmila Pinzari<sup>1</sup>, Rodica Cazacu<sup>2</sup>

#### **DIABET ZAHARAT NEONATAL**

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

#### **SUMMARY**

#### **NEONATAL DIABETES MELLITUS**

*Neonatal diabetes mellitus is a form of non-immune diabetes. Significant symptoms of neonatal diabetes include hyperglycemia, intrauterine growth retardation, dehydration, and rarely ketoacidosis. There are two types of neonatal diabetes mellitus – transient and permanent. Hyperglycemia is significantly severe and is accompanied by low or undetectable levels of insulin and C-peptide. Because the clinical picture is similar to sepsis, the diagnosis of neonatal diabetes is difficult. Hyperglycemia in neonatal diabetes is typical of diabetes, attended by polyuria and polydipsia. Hyperglycemia can also progress to ketoacidosis, more often in the case of permanent neonatal diabetes than in transient neonatal diabetes.*

**Întroducere.** Diabetul zaharat neonatal (DZN) este o afecțiune metabolică rară (1: 300.000-400.000 nou-născuți), cu evoluție severă, caracterizată prin hiperglicemie marcată și un nivel scăzut de insulină [1, 2]. Clinic, diabetul neonatal este împărțit în două grupe: DZN tranzitoriu (DZNT) și DZN permanent (DZNP). Simptomele clinice ale diabetului neonatal tranzitoriu dispar până la vârsta de 12 săptămâni de viață, acești copii nu necesită tratament de durată, deși probabilitatea de a dezvolta în copilărie diabet zaharat tip 1 este mare, aproximativ 50%. DZNP este mai puțin frecvent și este caracterizat prin hiperglicemie precoce, doar că, spre deosebire de DZNT, nu are perioadă de remisiune și necesită tratament cu insulină pe tot parcursul vieții. Copilul poate moșteni boala atât de la mamă cât și de la tată, transmiterea poate fi autozo-

mal recesivă sau autozomal dominantă. Pentru majoritatea pacienților cu diabet zaharat neonatal tranzitor este caracteristică prezența genei ZAC HYMAI și 6Q cromozom (B). Cele mai multe dintre cazurile descrise de SNSD asociat cu mutații ale genei care codifică subunitatea KCNJ11 canalul ATP-potasiu (Quatre) în &beta - celule ale pancreasului. Deschiderea canalului inhibă secreția de insulină. Inactivarea mutației genelor care codifică ambele SUR1 (ABCC8) și Kir 6.2 subunitatea (KCNJ11) reține canalul închis, care este cauza secreției necontrolate a insulinei, având ca rezultat hiperinsulinismul congenital. Se presupune că activarea mutațiilor acestor gene va organiza Quatre-canal deschis, care va duce la diabet zaharat neonatal permanent. Manifestările clinice ale diabetului zaharat neonatal sunt diverse și includ un șir de semne